

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

U. E. R. DE MEDECINE - LYON SUD-OUEST

N° d'Ordre 12

Année 1977

LES INFECTIONS VIRALES CHEZ LES TRANSPLANTES RENAUX

THÈSE

Présentée à L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

et soutenue publiquement le 10 Janvier 1977

pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MEDECINE

par

Chantal SERANNE

Née le 14 avril 1948

à MENDE (Lozère)

EDITIONS A. G. E. L.

72. Rue Etienne-Richerand - 69003 LYON

1977

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

U. E. R. DE MEDECINE - LYON SUD-OUEST

N° d'Ordre 12

Année 1977

LES INFECTIONS VIRALES CHEZ LES TRANSPLANTES RENAU

THÈSE

Présentée à L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

et soutenue publiquement le 10 Janvier 1977

pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MEDECINE

par

Chantal SERANNE

Née le 14 avril 1948

à MENDE (Lozère)

EDITIONS A. G. E. L.
72. Rue Etienne-Richerand - 69003 LYON

1977

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON
FACULTE DE MEDECINE - LYON SUB-CENTRE

N° d'ordre 12

LES INFECTIONS VIRALES CHEZ LES TRANSPLANTES RENALES

THÈSE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON

et soutenue publiquement le 10 Janvier 1977

pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MEDECINE



Chargé de Recherche

Thèse n° 14 sur 108

à paraître (mars)

U.E.R. DE MEDECINE LYON SUD OUEST

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président : Mr le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Mr le Professeur EL BAZ

Deuxième Vice Président : Mr P. PONCET, Maitre-assistant

Troisième Vice Président : Mr M.H. BONNET, étudiant

Secrétaire Général de l'Université : Mr J. RAUBAUD, Administrateur civil

Unités d'Enseignement et de Recherche (U.E.R.)

U.E.R. de Médecine GRANGE-BLANCHE : Mr le Docteur B. SALLE, Maitre de Conférences

U.E.R. de Médecine ALEXIS-CARREL : Mr le Professeur C. GIROD

U.E.R. de Médecine LYON-NORD : Mr le Professeur J.P. GARIN

U.E.R. de Médecine SUD-OUEST : Mr le Professeur J.M. ROBERT

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur L. ODDOUX

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : Mr A. MORGON, Maitre de Conférences

U.E.R. de Biologie Humaine : Mr le Professeur J.C. CZYBA

U.E.R. d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur d'E.P.S.

U.E.R. des Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques : Mr le Professeur H. BUCHWALTER

U.E.R. de Physique : Mr le Professeur R. UZAN

U.E.R. de Chimie et Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : Mr le Professeur J. BRUN

U.E.R. des Sciences Physiologiques : Mr R. FONTANGES, Maitre de Conférences

U.E.R. de Physique Nucléaire : Mr le Professeur A SARAZIN

U.E.R. de Mécanique : Mr le Professeur J. MATHIEU

Observatoire de Lyon : Mr le Professeur J.H. BIGAY

I.U.T. 1 : Mr le Professeur B. POUYET

I.U.T. 2 : Mr J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554225_0013

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

U.E.R. DE MEDECINE LYON SUD OUEST

PROFESSEURS TITULAIRES

Mrs BRUN Jacques	Clinique Pneumo-Phtisiologique
COLOMB Daniel	Dermatologie
GIRARD Paul	Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène mentale
GUILLEMIN Georges	Clinique Chirurgicale
LATARJET Michel	Clinique Chirurgicale
MAYER Marcel	Cancérologie
NORMAND Jean	Cardiologie
NOTTER Armand	Gynécologie Obstétrique
PINET Edouard	Radiologie
PLAUCHU Marcel	Endocrinologie et Médecine Interne
ROBERT Jacques	Chaire de Génétique Médicale
TOLOT François	Médecine Interne - Médecine du Travail
VACHON Alphonse	Clinique Médicale - Maladies de l'Appareil digestif
VINCENT Daniel	Chaire de Biochimie appliquée

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Mrs BRAILLON Georges	Anatomie
GILLY Robert	Pédiatrie
LAPRAS Claude	Neuro-Chirurgie
LOUISOT Pierre	Biochimie
MORET Robert	Biophysique
PERRIN FAYOLLE Max	Pneumo-Phtisiologie
SITE Jean	Mathématiques - Statistiques - Informatique
VIALIER-RAYNARD Jean	Bactériologie - Virologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mrs ARCHIMBAUD Jean Pierre	Urologie
BERARD Philippe	Chirurgie Générale
BERTRAND Jean Louis	Maladies Infectieuses
Mme BONNET Mireille	Ophtalmologie
Mrs BOUVIER Maurice	Rhumatologie
CABANAC Michel	Physiologie
CROISILLE Marc	Radiologie
DE VILLARD Agis.	Neuro-Psychiatrie
DUBOIS Paul	Histologie
HAGUENAUER Jean-Paul	O.R.L.
JEANNEROD Marc	Médecine Expérimentale
JOUVENCEAUX André	Hémobiologie
LAIR Jacques	Stomatologie
LEVRAT Roger	Médecine Interne
LOMBARD PLATET Roger	Séméiologie Chirurgicale
MICHEL Albert	Anesthésiologie
MOLLARD Pierre	Chirurgie Infantile
PALLIARD Pierre	Séméiologie Médicale
REBOUILLAT Jacques	Chirurgie Générale
REVILLARD Jean Pierre	Néphrologie
ROCHET Michel	Anatomie Pathologique
ROMAGNY Gabriel	Pédiatrie
TERNET Hubert	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
TETE Roger	Médecine Interne
THOULON Jean-Marie	Gynécologie Obstétrique
TOUBOUL Paul	Cardiologie
TRILLET Marc	Neurologie

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur J. TRAEGER

Assesseurs : { **Madame le Professeur Agrégé M. AYMARD**
Monsieur le Professeur Agrégé J. P. REVILLARD
Monsieur le Docteur J. F. MOSKOV TCHENKO
Maître de Conférences Agrégé

A MES PARENTS

A MES SOEURS

A TOUTE MA FAMILLE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. TRAEGER

*Nous le remercions d'avoir bien voulu nous recevoir
et s'intéresser à cette étude.*

*Il nous a fait l'honneur d'accepter de présider le Jury
de cette thèse.*

Qu'il trouve ici l'assurance de notre respectueuse déférence.

A NOS JUGES

Madame le Professeur Agrégé M. AYMARD

Nous avons été sensible à l'amabilité avec laquelle elle nous a reçue.

Nous la remercions de l'honneur qu'elle nous fait en siégeant parmi nos juges.

Monsieur le Professeur Agrégé J. P. REVILLARD

Il nous a confié ce travail et nous a constamment guidée avec bienveillance dans sa réalisation.

Nous sommes touchée de la gentillesse qu'il a toujours montré à notre égard.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur le Docteur J. F. MOSKOV TCHENKO

Maître de Conférences Agrégé

Nous apprécions la valeur de son enseignement.

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous juger et l'assurons de notre profonde considération.

Au Docteur Y. PAGE

*Il a bien voulu s'intéresser à ce travail
et nous a consacré des heures précieuses.*

Qu'il en soit cordialement remercié.

A nos Maîtres des Hôpitaux de LYON

Aux Médecins et Chirurgiens de l'hôpital de DIE

A mes Amis.

Au Docteur Y. PAGE

*Il a bien voulu s'intéresser à ce travail
et nous a consacré des heures précieuses.*

Qu'il en soit cordialement remercié.

A nos Maîtres des Hôpitaux de LYON

Aux Médecins et Chirurgiens de l'hôpital de DIE

A mes Amis.

INTRODUCTION

Un long chemin a été accompli depuis les premières greffes rénales pratiquées en 1906 à LYON par JABOULAY.

L'introduction en 1959 par HAMBURGER des techniques d'irradiation totale du receveur, puis de la chimiothérapie immunosuppressive en 1960 par SCHWARTZ et CALNE, et enfin la sélection immunologique du donneur en 1962 par DAUSSET ont permis depuis cette date un développement considérable des greffes.

Actuellement le nombre des transplantations rénales ne cesse d'augmenter et à ce jour plus de 20.000 transplantations rénales ont été effectuées dans le monde.

L'utilisation de la chimiothérapie et des GAL, en tant qu'agents immunosuppresseurs, a permis la survie prolongée des greffons et apporté un outil efficace dans le traitement des crises de rejet

Cependant l'effet immunosuppresseur ne peut être maintenu de façon durable sans risque. Ainsi au cours des années, l'expérience chez l'homme a montré les limites d'une telle thérapeutique. Si on évite de nombreux rejets, en revanche on a vu apparaître une nouvelle pathologie, essentiellement iatrogène.

En effet, si certaines complications sont dues aux thérapeutiques, d'autres résultent d'une diminution des réponses immunitaires, telles les infections bactériennes ou virales, qui sont un facteur non négligeable dans le pronostic d'une greffe.

Ce travail, réalisé dans le service de néphrologie à l'hôpital Edouard-Herriot (Pr J. TRAEGER) concerne l'étude des complications virales chez les transplantés rénaux.

Nous avons étudié 230 dossiers de malades transplantés du 1er octobre 1966 au 30 octobre 1975, soit la presque totalité des transplantations réalisées dans ce service depuis ces 9 dernières années.

LA TRANSPLANTATION

La transplantation rénale représente à l'heure actuelle la thérapeutique de choix de l'insuffisance rénale chronique au stade ultime de son évolution.

L'origine de cette insuffisance rénale chronique est multiple, qu'il s'agisse de glomerulonéphrites post-streptococciques, de néphropathies congénitales ou d'étiologies non précisées.

Dans la majorité des cas, la greffe est réalisée chez des sujets traités depuis plusieurs mois, parfois plusieurs années par hémodialyse intermittente. Certains patients peuvent bénéficier d'une transplantation avant même la prise en hémodialyse.

Toute greffe nécessite un donneur et en transplantation rénale, les reins proviennent soit de donneurs vivants (DV), apparentés ou non, soit de sujets en coma dépassé (CD).

Cette allogreffe nécessite plusieurs conditions pour sa réalisation.

La sélection immunologique est l'élément primordial et obéit à plusieurs impératifs :

- compatibilité dans le système A, B, O (DAUSSET, 1965)
- compatibilité dans la mesure du possible dans le système HLA
- cross match négatif entre sérum du receveur et lymphocytes du donneur (TOURAINÉ, 1972).

Ces impératifs sont valables quelque soit l'origine du greffon (donneur vivant ou rein de cadavre). Certains receveurs subissent différentes interventions chirurgicales avant la greffe : drainage du canal thoracique à titre immunosuppresseur, binéphrectomie, réalisée en un ou deux temps soit avant la greffe soit au moment de la transplantation, à titre systématique jusqu'en 1972, puis seulement en cas d'hypertension artérielle difficilement contrôlable ou bien de reflux vésico-urétéral imposant une néphro-urétérectomie.

La thérapeutique immunosuppressive est commencée le jour de l'intervention en cas de rein de cadavre, 3 à 6 jours plus tôt quand la date de la transplantation est prévisible. Cette thérapeutique comporte l'azathioprine, les corticostéroïdes et les globulines anti-lymphocytaires (GAL). Le rein est implanté dans la fosse iliaque. Le temps d'ischémie totale est variable : en moyenne 40 minutes en cas de donneur volontaire, 8 heures en cas de rein de coma dépassé (TOURAINÉ, 1972).

Dans les suites de la greffe, les conditions d'asepsie sont rigoureuses, l'antibiothérapie systématique étant proscrite.

Différents types de complications immunologiques désignées sous le nom de "crises de rejet" peuvent apparaître après la greffe :

- Rejet suraigu avec absence de fonction rénale d'emblée,
- Rejet chronique avec détérioration lente et progressive de la fonction rénale,
- Rejet aigu dont les signes sont d'autant plus évidents que la crise est plus précoce. Il s'agit de signes généraux : asthénie, température ; locaux : douleur et surtout augmentation de volume du greffon qui devient dur à la palpation, et de signes d'insuffisance rénale : oligurie, hypertension artérielle, diminution de l'excrétion de sodium, protéinurie, augmentation de l'urée et de la créatinine sérique, et diminution de la clearance de la créatinine. En pratique le taux de créatinine sérique représente le critère essentiel sur lequel repose le diagnostic et la mise en route du traitement. Au moindre doute une urographie intra-veineuse est pratiquée de façon à éliminer une cause excrétoire à l'origine de l'insuffisance rénale.

Nous avons considéré comme critère de rejet toute élévation de créatinine sanguine supérieure à 50 % par rapport aux valeurs antérieures, signe le plus important ; autres signes confirmant le diagnostic, les signes locaux : parfois douleur, souvent augmentation de volume du greffon (dur) ; les signes généraux (asthénie, température) et les signes biologiques associés (diminution de la natriurèse, augmentation tensionnelle). Les autres signes de dysfonctionnement rénal n'ont pas donné lieu à un traitement (protéinurie, acidose hypochlorémique).

La classification des rejets a été faite selon les critères de WILLIAMS (WILLIAMS, 1967).

Type I : Rejet suspect ou relativement minime sans élévation de la créatinine au-dessus de 20 mg/l.

Type II : Rejet responsable de l'ascension du taux de créatinine sanguine au-dessus de 20 mg/l pendant une durée inférieure à 1 mois.

Type III : Rejet avec persistance de hypercréatinémie (supérieure à 20 mg/l) pendant plus de 30 jours.

Type IV : (assez peu fréquent) Rejet irréversible mais ayant rendu nécessaires pendant une certaine période des EER.

Type V : Rejet irréversible conduisant aux hémodialyses, à une deuxième transplantation ou au décès.

L'évolution en l'absence de complications est de 3 à 4 semaines. Le patient est ensuite suivi en consultation.

Si la transplantation expose les malades hémodialysés à un risque vital supplémentaire de l'ordre de 22 % dans les six premiers mois, ce risque tombe à 8 % à 5 ans. Et la survie des malades transplantés avec succès est dans l'ensemble meilleure que celle des sujets dialysés. Cependant la survie du malade est plus importante que celle du greffon, et celui-ci est sacrifié et le patient repris en hémodialyse en cas d'intolérance vis-à-vis des immunosuppresseurs (REVILLARD, 1972).

LE TRAITEMENT IMMUNODEPRESSEUR

Malgré les progrès accomplis sur le plan immunologique dans le domaine de l'histocompatibilité, des études de greffe de peau ont montré que, même avec un greffon identique dans le système HLA, des phénomènes de rejet se manifestaient en l'absence de thérapeutique immunodépressive.

Tous nos patients sont soumis à un traitement immunodépresseur.

Actuellement les agents immunodépresseurs utilisés sont :

- les globulines antilymphocytaires (G. A. L.)
- l'azathioprine ou la cyclophosphamide
- les corticoïdes.

I - LES GLOBULINES ANTILYMPHOCYTAIRES (G. A. L.)

Découvertes par METCHNICKOFF en 1899, les G. A. L. ne furent utilisées en tant qu'agent immunodépresseur chez l'homme qu'en 1966 par STARZL aux Etats-Unis (STARZL, 1969) et TRAEGER en Europe (TRAEGER, 1967-1968-1969).

L'Antigène est obtenu à partir de lymphocytes du canal thoracique et/ou de thymocytes. Les premiers sont obtenus par drainage du canal thoracique, les thymocytes proviennent de thymus d'enfants de moins de 3 ans n'ayant pas présenté d'infection, une partie du thymus étant prélevée lors

d'interventions thoraciques.

On réalise ensuite l'immunisation de l'animal. Le cheval est soumis à une immunisation pendant 10 à 20 mois. Des prélèvements réguliers du sérum de l'animal permettent de suivre la cinétique de la production d'anticorps lymphocytotoxiques.

Après purification et contrôle du lot de GAL afin de s'assurer de son activité et de l'absence de toxicité, les GAL sont utilisées chez le transplanté.

L'administration de GAL se fait soit par injection intra-musculaire (IM), soit par voie intra-veineuse (IV).

La voie intra-veineuse est utilisée dans les premiers jours qui suivent la transplantation ou lors de crise de rejet, le relai étant ensuite pris par la voie intra-musculaire.

La dose moyenne en intra-musculaire varie de 3 mg à 5 mg/kg/j dans les 3 premiers mois, les injections sont ensuite espacées : tous les 2 jours puis tous les 7 jours.

Cependant comme beaucoup de thérapeutiques, celle-ci n'est pas sans inconvénients :

Ainsi on peut observer des douleurs au point d'injection avec manifestations inflammatoires (CORDELIER, 1975) : érythème ou induration, ou des signes généraux : température, frissons, tachycardie, qui sont atténués par la prise d'antihistaminiques et l'injection très lente.

Plus rarement, on observe des manifestation de type anaphylactique, avec hypotension artérielle, dyspnée, arthralgies, éruption, vomissements. Cette symptomatologie nécessitant un traitement d'urgence (remplissage vasculaire, β stimulants et corticoïdes) et un arrêt des GAL.

Tous ces accidents obligent à un changement du lot de GAL utilisé ou à un arrêt définitif de cette thérapeutique.

Une immunisation du malade contre les globulines hétérologues peut aussi se manifester au 10^e jour du traitement par une maladie sérique aiguë, avec arthralgies, malaise général, température, leucocytose, thrombopénie et parfois protéinurie transitoire.

La surveillance du traitement nécessite des bilans sanguins. En début de traitement, on recherchera une lymphopénie avec polynucléose ; une thrombopénie a pu être notée chez quelques patients, la fréquence est liée à la dose, à la pureté et à l'origine des GAL : ces thrombopénies sont rares avec les GAL du canal thoracique.

Quel est le mode d'action des GAL ?

Les GAL agissent sur les lymphocytes au niveau du sang circulant. Leur action s'adresse donc surtout aux lymphocytes T et elle se manifeste par une dépression des réactions d'immunité cellulaire (REVILLARD, 1970 (a) - 1971).

Chez l'homme, l'effet immunodépresseur des GAL se traduit par la négativation des réactions cutanées d'hypersensibilité de type retardé (HSR), la prolongation de la survie des allogreffes de peau (TRAEGER, 1971) et, en transplantation rénale, la diminution de la fréquence des crises de rejet (DOAK, 1969).

II - L'AZATHIOPRINE ou IMUREL *

Antimétabolite, analogue structural des bases puriques, l'azathioprine est utilisée à la dose d'attaque de 3 mg/kg/j. Les doses d'entretien varient de 0,5 à 2,5 mg/kg/j selon la susceptibilité individuelle. La surveillance hématologique doit être rigoureuse et le nombre des leucocytes doit être maintenu au-dessus de 4000 /mm³, en ambulatoire. L'Imurel possède une certaine toxicité médullaire, mais les aplasies médullaires sont en principe réversibles en 8 jours.

En outre cet agent immunodépresseur a une toxicité hépatique qui se manifeste par une cytolyse, d'où la nécessité d'une surveillance du taux plasmatique de transaminases. L'Imurel est absorbé au niveau intestinal et métabolisé par le foie en substances immunodépresseives. En cas d'insuffisance hépatique grave, la diminution de l'action immunodépresseive va donc de pair avec une augmentation de sa toxicité (HAMBURGER, 1971).

Le mécanisme d'action de l'Azathioprine n'est pas connu avec certitude. Elle agirait avant tout sur les lymphocytes T, probablement au niveau du stade de la reconnaissance de l'antigène (Ag) et/ou de la stimulation des lymphocytes ayant reconnu l'Ag.

III - LES CORTICOIDES

Ils ont un effet essentiellement "anti-inflammatoire" modifiant certaines manifestations de la réponse immunitaire (HSR, réaction de rejet, résistance aux infections). Leur action sur le système lymphoïde est mal connue. Cependant ils agissent remarquablement bien sur les crises de rejet après greffe d'organe. En association avec l'azathioprine, ils ont une action indiscutable (DORMONT, 1975).

Peut-être cet effet bénéfique des corticoïdes dans les greffes est-il lié à leur rôle anti-inflammatoire non spécifique.

La dose d'entretien est de 0,2 mg/kg/jour, avec une posologie plus élevée les trois premiers mois ; le traitement des crises de rejet étant dominé par l'intensification de la corticothérapie (15 mg/kg/jour).

Différents schémas thérapeutiques ont été utilisés : jusqu'en 1970, 1 à 1,5 mg/kg/jour avec décroissance très lente ; de 1970 à 1973, le traitement des crises de rejet a été tiré au sort entre 3 protocoles : début à 1 mg/kg/jour ou bien 4 mg/kg/j ou enfin 15 mg/kg/j. A partir de fin 1973, seul le troisième protocole a été utilisé, le schéma thérapeutique est le suivant : J 1 : 15 mg, J 2 : 4 mg, J 3 : 4 mg, puis 3, 3, 2, 2, 1, 1, puis diminution de 5 mg tous les 5 jours ou de 10 mg/semaine.

Les complications pouvant survenir sont celles d'un traitement corticoïde prolongé, cependant peu fréquentes du fait des doses peu importantes utilisées.

IV - AUTRES METHODES IMMUNODEPRESSIVES

- Le drainage du canal thoracique.

Pratiqué avant transplantation rénale, il potentialise l'effet des immunodépresseurs (FRANKSSON, 1976).

- L'irradiation locale du transplant rénal, qui est pratiquée lors des crises de rejet (au total 600 rads).

L'un des objectifs de la thérapeutique immunosuppressive est de modifier ou de supprimer la réponse immunitaire vis-à-vis d'une certaine catégorie d'antigènes en respectant autant que possible les moyens de défense du malade contre les infections.

En réalité, les malades traités par les immunosuppresseurs sont exposés aux mêmes risques que les individus atteints de déficits immunitaires primitifs.

Ce sont la chimiothérapie et les GAL qui seraient plus particulièrement responsables de certaines infections virales.

Un certain nombre d'infections virales ont un retentissement sur la fonction du transplant (RIFLE, 1973). Cette incidence sur le greffon peut être plus ou moins importante. Si dans un certain nombre de cas l'infection virale peut n'être responsable que d'un rejet, elle peut aussi entraîner le décès du patient (ELLIS, 1972 ; CALLENDER, 1974).

LES INFECTIONS VIRALES

MATERIEL D'ETUDE

Notre étude a porté sur 230 greffés du 1er octobre 1966 au 30 octobre 1975.

Nous avons noté 123 infections virales, chez 89 patients, 56 hommes et 33 femmes, soit 38,7 % des transplantés ont présenté à un moment ou à un autre une telle infection.

Les reins greffés provenaient soit de donneur vivant, soit d'un sujet en état de coma dépassé et se répartissaient ainsi :

CD	: 48	soit 54 %
DV, HLA identique	: 15	soit 16,8 %
DV, HLA semi-identique	: 26	soit 29,2 %.

Cependant il s'agit là d'une étude rétrospective et le diagnostic d'infection virale est retenu dans 2 circonstances différentes.

- Jusqu'en septembre 1974, le diagnostic repose sur des données cliniques ; les formes asymptomatiques n'étant pas diagnostiquées.

- Depuis septembre 1974, il s'agit d'un diagnostic sérologique, même en l'absence de manifestations cliniques. En effet un bilan sérologique systématique est réalisé seulement depuis cette date.

Les dosages d'anticorps et les essais d'isolement à partir du sang,

de l'urine, de la salive, de lésions muqueuses ou du LCR ont été réalisées par le laboratoire de virologie de l'Institut Pasteur de Lyon (Dr DENOYEL) et le laboratoire de virologie de l'UER Grange-Blanche (Pr Ag. AYMARD, Dr BOHSSARD). Les recherches d'antigènes et d'anticorps associés à l'hépatite B (HBs) ont été effectuées au laboratoire d'hygiène et de médecine préventive.

Les virus en cause sont multiples et nous avons recherché les manifestations cliniques ou sérologiques des différents virus chez les greffés jusqu'en octobre 75 inclus. Cependant pour le cytomégalovirus, cette étude a porté jusqu'en juillet 1976. Il s'agit en effet d'un virus dont la présence est systématiquement recherchée depuis ces dernières années seulement. Une fréquence significative ne pouvait être retenue qu'en augmentant l'échantillon de population.

Ainsi par ordre de fréquence décroissante, nous citerons :

L'HERPES
LE CYTOMEGALOVIRUS (CMV)
L'HEPATITE
LE ZONA
LES VERRUES
LES COXSACKIES
LA RUBEOLE
LA ROUGEOLE
LA POLIO
LES ENTEROVIRUS
UNE PNEUMOPATHIE VIRALE
UNE APLASIE MEDULLAIRE
UNE INFECTION à INFLUENZA B.

36 malades ont présenté un herpès, 36 une infection à cytomégalovirus ; 20 ont eu une hépatite avec présence de l'antigène HBs. Nous avons également noté : 18 zonas,

14 verrues,

5 infections à virus Coxsackies.

Certains virus ont été responsables d'infections, mais leur fréquence est moindre. Nous citerons :

- 1 rougeole, 1 rubéole, 1 infection à Influenza B, 1 polio, 1 infection à entérovirus et 1 aplasie médullaire dont l'étiologie virale ne constitue qu'un diagnostic d'exclusion en l'absence d'autre cause.

Nous avons donc étudié pour chaque groupe d'infections virales, la fréquence, les circonstances d'apparition et leur rôle vis-à-vis du greffon.

TABEAU I - LES INFECTIONS VIRALES

Octobre 1966 au 30 Octobre 1975 : 230 transplantés

123 infections virales chez : 89 patients : 38,7 % : 56 hommes : 63 %
33 femmes : 37 %

Donneurs : CD : 48 : 54 %
DV HLA id. : 15 : 16,8 %
DV HLA 1/2 id. : 26 : 29,2 %

36 HERPES : 15,6 %
20 HEPATITES B : 8,6 %
18 ZONAS : 7,8 %
14 VERRUES : 6 %
5 COXSACKIES : 2,17 %

CMV : octobre 1966 au 1er septembre 1974 :
(195 transplantés)

12 : 6,1 %

1er septembre 74 au 30 août 76 :
(46 transplantés)

21 : 45,6 %

1 ROUGEOLE : 0,4 %
1 RUBEOLE : 0,4 %
1 POLIO : 0,4 %
4 INFECTIONS DIVERSES: 1,7 %
- 1 aplasie médullaire
- 1 pneumopathie virale
- 1 Hémophilus Influenza B
- 1 Entérovirus

L'HERPES

I - GENERALITES

A) Introduction

Le groupe des virus herpétiques est responsable d'un grand nombre d'infections chez les transplantés. L'herpès humain, le zona, et l'infection cytomégalytique représentent plus de la moitié des infections virales.

L'herpès est la complication virale la plus fréquente. Mais bien que la plus répandue des viroses humaines, sa fréquence et son habituelle bénignité n'en font pas pour autant une affection simple. 36 patients, soit 15,6 % présentèrent après leur greffe une infection herpétique. Le diagnostic est clinique et sérologique.

B) Diagnostic

1) Sur le plan IMMUNOLOGIQUE, l'infection humaine due au virus de Herpes Simplex 1, se traduit par l'apparition d'anticorps spécifiques. Dans le sérum des sujets infectés, on peut les mettre en évidence par les techniques de fixation du complément ou de neutralisation, ou par la mise en évidence d'allergie cutanée. On constate l'apparition de ces anticorps dans les quelques jours suivant l'infection, leur taux passant par un maximum environ 1 mois après.

Les anticorps antiherpétiques persistent longtemps dans l'organisme humain à des taux relativement bas. Cette persistance n'empêche pas les manifestations de récurrence ou d'infection.

2) Sur le plan CLINIQUE, la forme la plus fréquente est l'herpès cutané, labial en particulier, une autre manifestation est la gingivo-stomatite ; nous citerons également la kératite herpétique et beaucoup plus rare : la méningo-encéphalite.

Un des faits marquants dans la clinique de l'herpès humain est l'existence de récurrence de l'éruption herpétique (Lab. DIAMANT). Ceci laisse supposer la persistance du virus à l'état latent dans l'organisme. Il se manifeste bien que l'organisme possède des anticorps spécifiques anti-herpétiques. En effet l'immunité cellulaire est importante pour les infections à Herpes-virus. Un déficit local ou généralisé de cette immunité entraîne la récurrence virale. Ceci s'observe typiquement au cours des traitements qui dépriment l'immunité cellulaire.

II - ETUDE CLINIQUE

1) Fréquence

Nous avons fait le diagnostic d'herpès chez 36 transplantés. Ce diagnostic repose sur des signes cliniques chez 28 patients soit dans 77,8 % des cas, et sur l'augmentation de la sérologie herpétique chez 8 transplantés, soit 22,2 %.

Dans 3 cas seulement la recherche du virus s'est révélée positive. Seule la fréquence des signes cliniques doit être prise en considération, les recherches d'anticorps et les essais d'isolement n'ayant pas été systématiques.

2) Localisations

Les vésicules herpétiques sont de siège variable, avec cependant une plus grande fréquence des formes labiales (17 cas sur 28).

Les localisations de ce virus se répartissent ainsi :

LABIAL	17	: 60,7 %
PERIBUCCAL	7	
CORNEEN +		
LABIAL	1	
STOMATITE	1	
LABIAL +		
PERINARINAIRE	2	

Un seul patient a présenté un herpès cornéen associé par ailleurs à un herpès labial. Nous n'avons pas noté d'herpès génital.

3) Sérologie

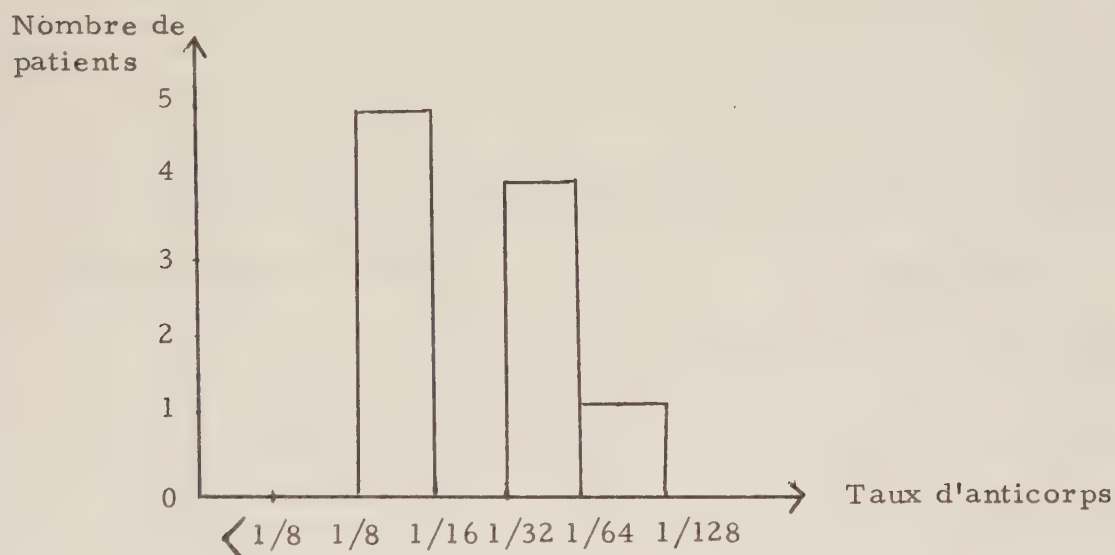
Parmi ces 36 greffés, 18 n'ont pas eu de dosage d'anticorps, donc le diagnostic a été seulement clinique : présence de vésicules herpétiques ; 6 dosages d'anticorps se sont révélés négatifs pour le virus herpès, malgré la présence de signes locaux. 12 patients seulement ont donc présenté une élévation de 2 dilutions géométriques du titre d'anticorps. Parmi ces 12 patients nous avons noté chez 2 d'entre eux une sérologie positive, associée à des signes locaux et à un isolement du virus ; 2 autres ont présenté des signes locaux avec une sérologie positive mais sans isolement. Chez 7 greffés le diagnostic a été uniquement sérologique en l'absence d'isolement ou d'éruption.

Enfin dans 1 cas l'isolement et le dosage du taux des anticorps étaient positifs sans signes locaux.

Nous avons regroupé ces différents résultats :

signes locaux avec :	- sérologie positive	: 2
	- sérologie négative	: 6
	- sérologie non faite	: 18
sérologie positive :	- seule	: 7
	- avec isolement et	
	signes locaux	: 2
	- avec isolement	: 1

En ce qui concerne les variations du taux des anticorps fixant le complément au cours de l'évolution de cette virose, nous avons noté une augmentation au 1/128e chez un de nos patients ; cette augmentation atteignant seulement 1/64e chez 4 greffés et dans 5 cas le taux des anticorps était au 1/16e chez des sujets qui présentaient auparavant un taux d'anticorps inférieur au 1/8e.



4) Délai d'apparition

Cette virose survient avec une plus grande fréquence au cours de la première année qui suit la transplantation puisque, parmi les 36 transplantés ayant présenté cette infection, chez 26 d'entre eux, soit 72 %, le diagnostic a été fait au cours de la première année.

5) Relation rejet-infection

La multiplicité des rejets ayant précédé l'infection ne semble pas en cause ; en effet 13 patients n'ont présenté aucun rejet avant l'infection, 12 ont eu un épisode de rejet et 11 ont présenté 2 crises de rejet, traitées avant l'apparition des signes herpétiques.

6) Influence de la thérapeutique immunosuppressive dans l'apparition de cette infection

Chez une patiente, l'herpès existait avant la greffe. Pour 6 transplantés, l'herpès est apparu au décours d'un traitement antirejet donc à un moment où les corticoïdes étaient administrés à doses importantes. Enfin dans 29 cas le virus est apparu chez des sujets immunodéprimés, donc sous thérapeutique associant corticoïdes et azathioprine.

NOMBRE DE PATIENTS	CORTICOIDES (en mg/kg/jour dans les 10 jours précédant l'infection)
3	0
17	0,10 à 0,30
3	0,40 à 0,50
4	0,60 à 0,70
2	0,75
NOMBRE DE PATIENTS	AZATHIOPRINE mg/kg/jour (10 jours avant l'infection)
1	0
8	<1
14	1 à 2
5	2 à 3
1	3,5

La durée d'administration des GAL est assez variable puisque 5 transplantés n'ont jamais reçu de GAL et 12 en reçurent pendant moins de 2 mois, soit 47,2 % des greffés ont présenté un herpès alors qu'ils ne recevaient plus de globulines antilymphocytaires.

7) Associations

Au cours de l'évolution du transplant, les infections virales sont fréquentes et on voit apparaître chez un même greffé plusieurs viroses successives. Parmi nos 36 patients qui ont présenté une infection herpétique, chez 16 d'entre eux, l'herpès a été la seule manifestation virale, mais pour 20 greffés cette infection a été suivie d'une seconde atteinte par l'un des virus suivants :

VIRUS	Nombre de cas	DELAIS APRES L'HERPES
CYTOMEGALOVIRUS	7	8 j - 15 j - 2 m 1/2 - 3 m - 10 m - 1 A - 3 A
ZONA	4	6 m - 1 A - 2 A - 8 A
HEPATITE	3	1 A 1 m - 3 A 3 m avant l'herpès - 3 A 10 m après l'herpès -
COXSACKIE	1	2 m 10 j avant l'herpès
VERRUES	1	?
HEMOPHILUS INFLUENZA	1	3 semaines

Chez 3 transplantés les associations ont été multiples.

VIRUS	Nombre de cas	DELAIS APRES L'HERPES
ZONA - VERRUES	1	3 A 3 m - ?
HEPATITE - CMV	1	3 m - 1 A 5 m
HEPATITE - VERRUES - ZONA	1	10 m avant - 2 A - 3 m

8) Retentissement rénal

Comme toute infection la survenue d'un herpès chez un greffé pose le problème de l'avenir du greffon. Il semble a priori que ce virus ait peu de conséquence sur la fonction du transplant, puisque chez 14 greffés sur 36, le greffon est toujours fonctionnel. 4 patients sont décédés, mais

la cause du décès n'est pas directement imputable à l'infection herpétique, mais d'origine bactérienne ; nous citerons en particulier 1 décès par méningite purulente.

Une transplantectomie a été réalisée chez 8 sujets et 3 ont dû être repris en hémodialyse. Enfin 2 greffés présentent actuellement une fonction rénale précaire avec signes de rejet chronique.

Mais l'infection herpétique entraîne-t-elle une modification de la fonction rénale dans le mois qui suit la transplantation ?

Dans notre série pour 26 patients sur 36, soit 72,2 %, l'infection herpétique n'a entraîné aucune détérioration de la fonction rénale dans le mois qui a suivi. Une patiente a présenté une stabilisation de sa fonction rénale 2 mois après l'infection herpétique. Dans 3 cas seulement l'herpès peut être considéré comme responsable de la dégradation de la fonction rénale. Chez les autres patients (6), l'infection herpétique est survenue soit dans un contexte infectieux (3 patients sur les 6), soit au cours d'un épisode de rejet chronique.

9) Circonstances d'apparition de cette infection

Cette infection est survenue chez des sujets dont 63,8 % avaient reçu un rein provenant de donneurs en état de coma dépassé. Pour 36,1 %, le greffon provenait d'un donneur volontaire.

Il s'agissait de patients qui avant la transplantation avaient été soumis à des séances d'hémodialyse ; seul 1 patient n'a jamais été soumis au rein artificiel ; et pour 2 autres nous n'avons pas pu préciser l'ancienneté de la dialyse.

ANCIENNETE DE LA DIALYSE	NOMBRE DE PATIENTS
≤ 1 A	18
1 à 2 A	11
2 A 1/2	2
3 A	1
4 A	1

10) Signes cliniques

Dans la majorité des cas, l'infection herpétique a été simple, puisque comme nous l'avons vu, pour 18 transplantés les signes locaux ont été la seule traduction de la maladie. Des signes cliniques ont été observés chez 9 greffés.

- Une patiente (Mme NES..., n° 225) a présenté : conjonctivite, pharyngite, pneumopathie. On notait une élévation du titre des anticorps $< 1/8$ à $1/16$ et la recherche du virus s'est révélée positive. La détérioration de la fonction rénale est survenue secondairement. Nous reviendrons plus en détail sur cette observation.

- Une autre patiente (Mlle PEC... Ch..., n° 170) a également présenté une symptomatologie pulmonaire : la radiographie montrait alors une image réticulo-nodulaire, associée à 2 épisodes fébriles successifs. Tout est rentré dans l'ordre en 10 jours. Le diagnostic a été fait sur l'élévation du titre des anticorps ($1/8e$ à $1/64e$), mais on ne notait pas de signes locaux.

- Des manifestations hématologiques ont été observées chez 1 patient (M. DEN..., n° 142). L'augmentation du taux des anticorps est survenue au cours d'un tableau associant une asthénie, un purpura (thrombopénie à 21.000 puis 8.000 plaquettes), des épistaxies et des moelena. Le SAL était arrêté depuis 8 jours, on ne notait pas d'épisodes fébriles, pas de signes locaux. L'auscultation et la radiographie pulmonaire étaient normales. Ce malade n'a jamais présenté d'altérations de sa fonction rénale.

- Une leucopénie à 800 GB a fait diagnostiquer une infection virale herpétique chez un transplanté (M. GAB..., n° 165) en l'absence de signes locaux ou d'altération de la fonction du transplant. Mais on notait une variation du taux des anticorps.

- Chez le 6e de nos patients (M. BAS..., n° 222) l'infection herpétique a eu pour seule traduction une ascension modérée de la créatinine, puisqu'elle n'a pas nécessité de traitement anti-rejet. Les titres d'anticorps étaient élevés sans signes locaux associés.

- Nous citerons également le cas d'une patiente (Mme BOU... M... n° 198) dont la sérologie herpétique s'est positivée au décours d'un épisode fébrile non étiqueté ; on ne notait alors aucuns signes locaux. Secondairement, dans les mois qui ont suivi, cette patiente a présenté à nouveau un herpès, au décours d'un traitement anti-rejet. Il s'est alors agi d'une forme cutanée, avec légère ascension des anticorps dont les taux n'atteignaient cependant pas ceux de la première manifestation.

- Un autre cas est celui d'un transplanté (M. BOU... E..., n° 212) dont la sérologie s'est positivée dans un contexte infectieux (pyocya-

nique). Parallèlement on notait une augmentation de la sérologie des cytomégalo-virus.

- Une crise d'asthme avec stabilisation de la fonction rénale en 2 mois, associée à une augmentation de la sérologie des Influenza B, constitue la dernière manifestation de virus herpès (Mme LEB... M.J., n° 191).

Nous constatons que dans tous les cas cités, ces patients ont présenté une sérologie positive et des manifestations cliniques.

11) Evolution

L'évolution de ces formes locales est souvent difficile à préciser, car non signalée. La guérison définitive de la lésion herpétique a cependant été notée chez 4 transplantés : dans un délai de 15 jours dans 2 cas, 3 semaines dans 1 cas et 1 mois 1/2 pour le dernier.

La thérapeutique immunodépressive semble bien jouer un rôle dans l'évolution locale puisque 6 patients ont présenté une récurrence de leur herpès ; et l'herpès a pris une forme extensive chez 1 transplanté.

12) Cas cliniques

Nous allons revenir plus en détail sur 2 observations, assez caractéristiques de cette infection.

- Observ. n° 1 : Mme NES... B., n° 225 :

Il s'agit d'une patiente de 37 ans, greffée le 26.4.75 avec un rein de coma dépassé.

La maladie initiale était une néphroangiosclérose et la malade était hémodialysée depuis mai 1973, soit depuis 2 ans avant la transplantation. Alors que dans les suites de la greffe, la fonction rénale s'améliorerait progressivement, 15 jours après, le 11.5.75, la patiente présente une crise de rejet avec état fébrile à 38-39°. Un traitement anti-rejet permet une amélioration rapide de la fonction rénale et l'apyrexie est obtenue. Des signes d'intolérance au SAL ont nécessité son arrêt à compter du 20.5.75. Mais le 28.5.75, survenue d'un oedème aigu pulmonaire typique avec signes cliniques et radiologiques réagissant au traitement habituel. Une conjonctivite et un coryza ont précédé cet oedème aigu pulmonaire, associé à une hyperthermie à 40°. 3 jours plus tard, les signes cardio-pulmonaires ont disparu ; les signes radiologiques ne disparaîtront que 6 jours après.

Mais une nouvelle détérioration de la fonction rénale nécessite un deuxième traitement anti-rejet, d'abord sans dose flash, celle-ci n'étant réalisée que devant l'inefficacité de la thérapeutique. Le départ de la malade

est possible à la mi-juin, la fonction rénale restant cependant précaire.

Un bilan sérologique pratiqué chez cette malade avait montré une augmentation des anticorps herpétiques : inférieur à 1/8 à 1/16 le 28/5 ; et la recherche du virus dans les urines s'était révélée positive pour le virus herpes simplex 1, le 14/5.

Actuellement cette patiente a dû être reprise en EER depuis décembre 1975, 8 mois après la transplantation.

- Observ. n° 2 : Mme MEN... G., n° 229 :

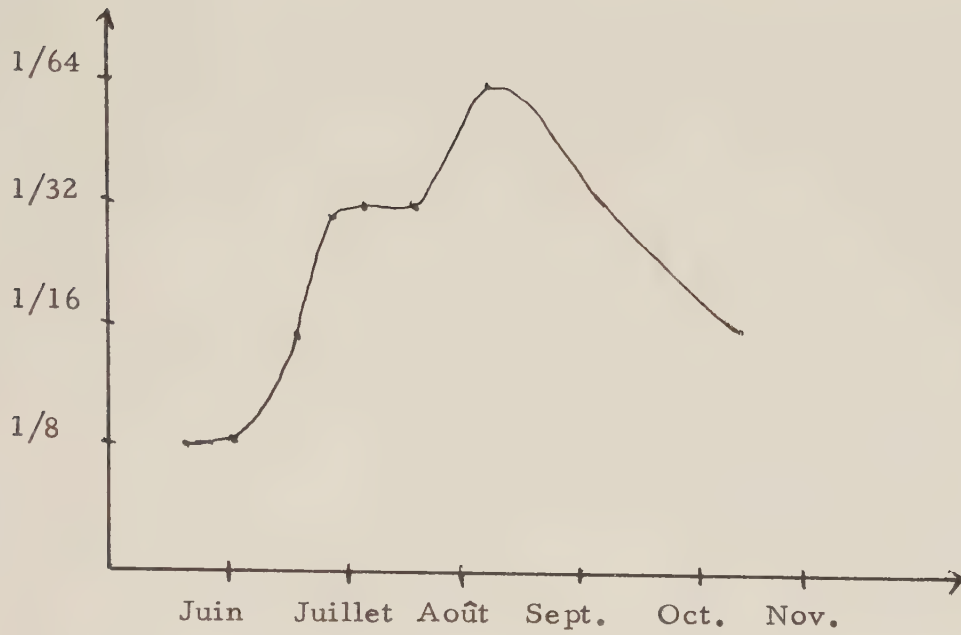
La deuxième observation est celle d'une patiente de 35 ans greffée le 3/6/75 avec un rein de coma dépassé. Cette malade était épurée depuis 1971. Les suites immédiates de la greffe ont été marquées par une diurèse médiocre malgré 1 g de FUROSEMIDE, et en 4 jours constitution d'une oligurie à 300-400 cc. Un traitement anti-rejet, mais sans dose flash, est instauré et la patiente est hémodialysée. Parallèlement le taux de créatinine sanguine était passé de 73 à 100 mg/l.

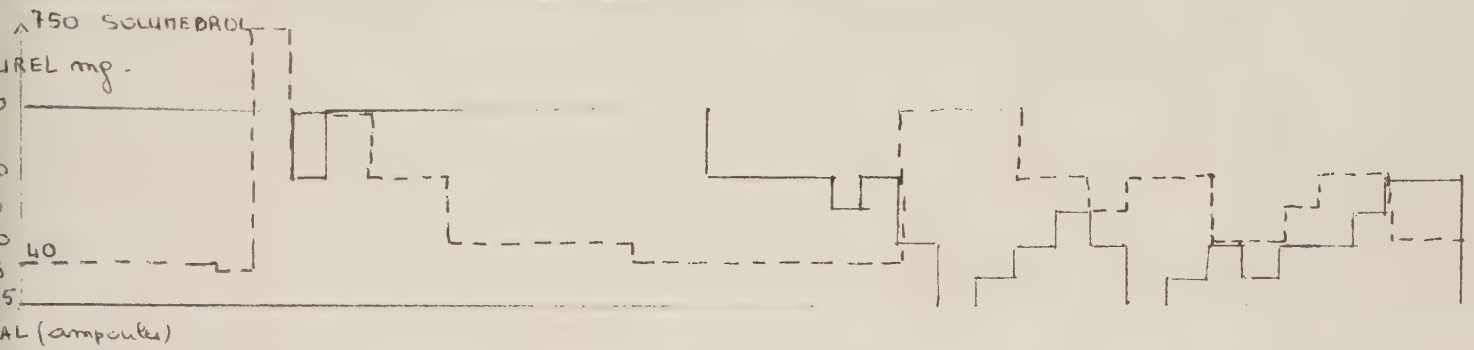
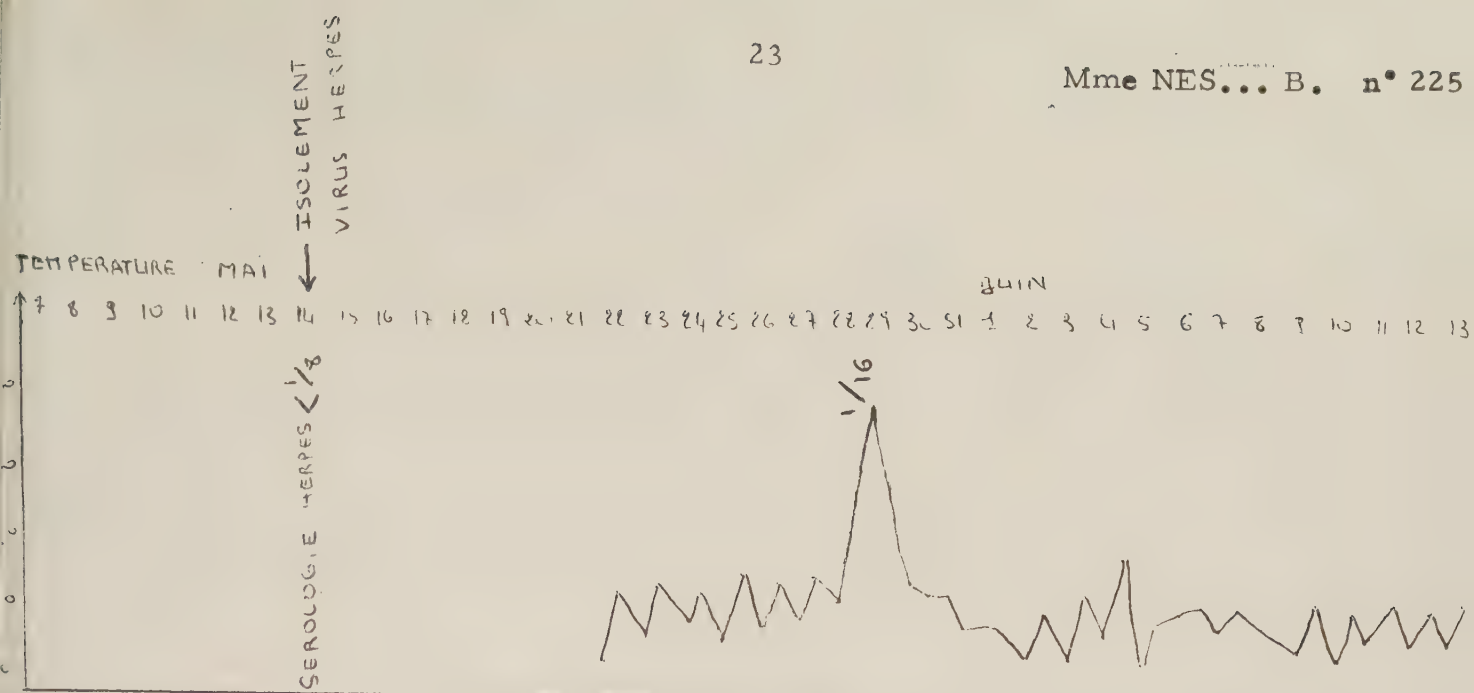
2 jours après le début des corticoïdes, la diurèse repart à un bon niveau. L'amélioration de la fonction rénale se poursuit, la créatinine atteignant 17 mg le 21/6. Mais 4 jours plus tard, le 25/6, détérioration de la fonction rénale (créatinine à 25 mg), apparition d'une protéinurie et hyperthermie qui persiste malgré l'arrêt du SAL. Une dose flash de corticoïdes et une irradiation locale (3 x 150 r) sont réalisées. La fonction rénale reste cependant médiocre, et apparaissent une leucopénie à 3.500 globules blancs et une ulcération herpétique buccale.

Ce n'est que 11 jours après le début des premiers signes que la température se normalise et que la fonction rénale se stabilise autorisant le départ de la patiente.

Sur le plan biologique : la recherche du virus s'était révélée positive avec présence d'herpes virus type I dans les urines sur deux prélèvements. Une sérologie pratiquée montrait également une augmentation des anticorps herpétiques (1/8e à 1/16e).

La fonction rénale est demeurée précaire, conduisant à une transplantectomie en novembre 1975.

Evolution du taux des anticorpsanti-herpétiques obs. n° 229.



TEMPERATURE 24 IN

juillet

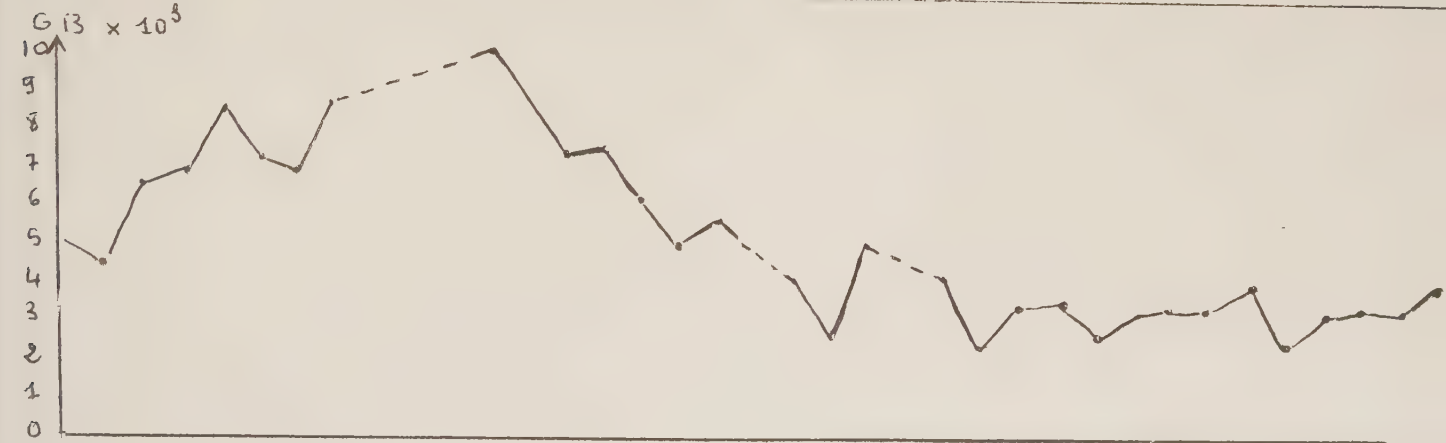
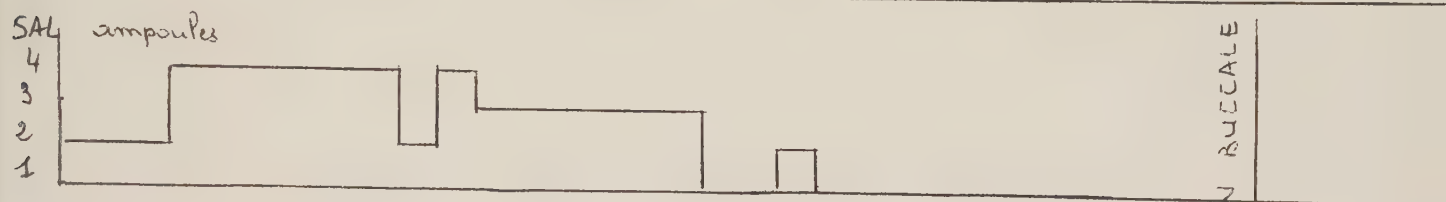
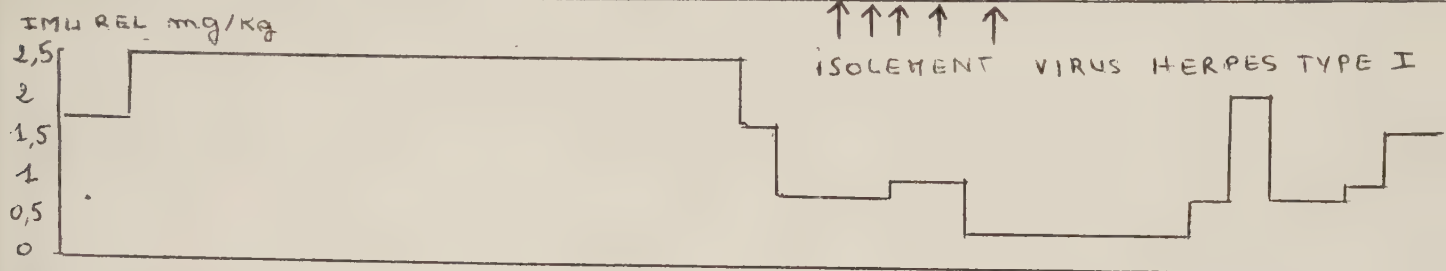
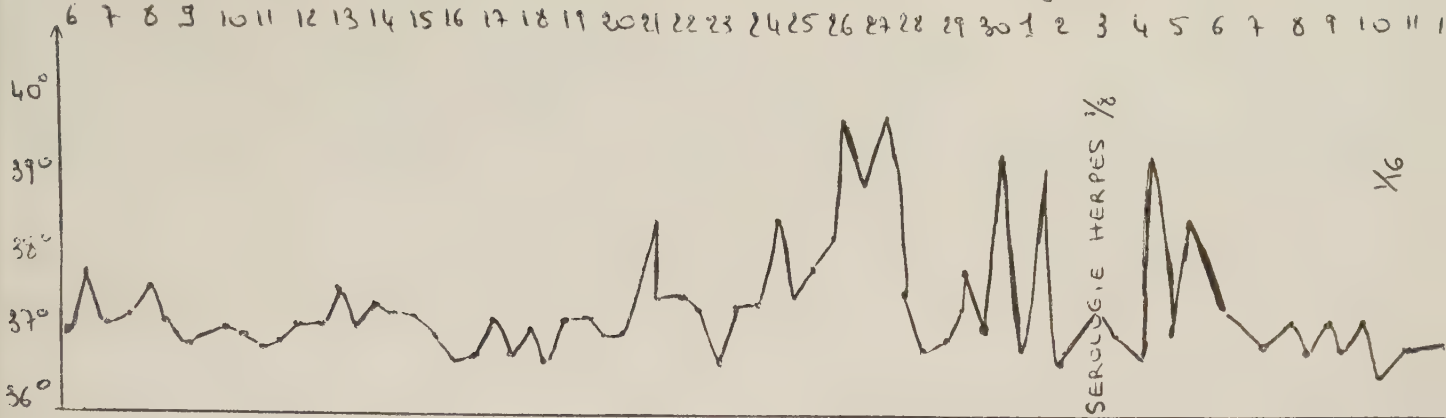


TABLEAU II : LES INFECTIONS A VIRUS HERPES (H S V)

NOMS	ANCIENNETE DE LA DIALYSE	DONNEUR	DATE DE LA transplantation	REJET	SAL	DELAI D'apparition
LE ...	1 an 3 mois	C D	04. 06. 74	0	7 amp.	3 jours
MA ...	4 mois	mère	05. 06. 70	1	2 ans	4 ans 5 mois
VI ...	1 an 2 mois	C D	07. 01. 75	2	58 amp.	40 jours
MEN ...	4 ans	C D	03. 06. 75	2	46 amp.	1 mois
NO ...	2 mois	C D	23. 08. 67	0	3 mois	3 mois
CU ...	1 mois	C D	24. 03. 71	1	1 an 2 mois	1 an 2 mois
BO ...	2 ans 7 mois	C D	27. 01. 75	2	50 amp.	1 mois 3 sem.
NE ...	2 ans	C D	26. 04. 75	1	25 amp.	1 mois 3 jours
PE ...	1 an 2 mois	frère (id.)	23. 06. 75	1	0	2 mois 1/2
MEL ...	3 ans	C D	17. 04. 72	1	2 mois	2 ans 7 mois
FA ...	1 an 7 mois	C D	07. 04. 73	1	0	avant greffe
CI ...	1 an 9 mois	C D	24. 04. 75	1	38 amp.	1 mois 1/2
DE ...	0	frère (1/2 id.)	28. 02. 72	0	4 mois 5 jours	4 mois 11 jours
BOU ...	1 an 3 mois	C D	23. 03. 72	1	3 mois	3 mois
VE ...	1 an 10 mois	C D	16. 02. 73	2	195 amp.	18 jours
DUF ...	1 an 7 mois	C D	21. 01. 70	2	7 mois	7 mois
PA ...	?	C D	19. 05. 74	0	55 amp.	9 jours
BE ...	4 mois	soeur (id.)	06. 04. 70	0	6 mois 15 jours	6 mois 15 jours

* isolement positif

SIEGE	DUREE d'évolution	Sérologie	DOSES en mg / kg / j corticoïdes	IMUREL	Associations	EVOLUTION DU GREFFON
—	?	1/16	0,66	2,5	Hémophilus influenza	
LABIAL	?	—	0,15	1,2	Hépatite	Reprise EER
GENCIVES LEVRES	1 mois 10 jours	* +			C M V	Rejet chronique
BUCCAL		* +			0	Transplantectomie
BUCCAL	15 jours	0	0,31	0	0	Reprise EER
LABIAL	?	0	0,15	1,89	Hépatite	Fonctionnel
—	?	1/16	0,712	0,705	C M V	Transplantectomie
—	?	* +	0,74	1,85	0	Reprise EER
LABIAL	?		0,67	3,52	Coxsackie	Fonctionnel
LABIAL	Récidivant		0,2	1	Zona	Fonctionnel
LABIAL NASAL	Récidivant	1/128	—	—	Zona	Reprise EER
LABIAL	3 semaines		0,78	1,56	C M V	Fonctionnel
—	?	1/64	0,238	0,496	C M V	Fonctionnel
LABIAL	?	0	0,47	1,8	0	Transplantectomie
LABIAL hémorragique	?	1/16	—	—	C M V	Patient décédé
LABIAL périnariaire Dt	15 jours	0	0,250	2,29	Zona	Patient décédé
BUCCAL	?	—	0,606	2,10	0	Transplantectomie
LABIAL	?	0	0,135	2	Verrues	Fonctionnel

NOMS	ANCIENNETE DIALYSE	DONNEUR	DATE DE la transplantation	REJET	SAL	DELAI d'apparition
BA ...	2 mois 10 jours	mère	29. 04. 68	0	10 mois	9 mois
GA ...	1 an 11 mois	C D	05. 12. 72	2	1 an 1/2	1 an 1/2
HEN ...	1 an	C D	01. 08. 67	1	4 mois	3 mois 3 sem.
BAS ...	7 mois	C D	16. 04. 75	0	61 amp.	1 mois 10 jours
CHA ...	1 mois	femme	12. 01. 68	0	4 mois 1/2	4 mois
BOU ...	2 ans 7 mois	C D	13. 09. 74	1	0	15 jours
ROB ...	3 mois 1/2	mère	19. 01. 68	2	2 ans	1 an 10 mois
PER ...	8 mois	C D	21. 04. 70	2	1 an 5 mois	2 ans 9 mois
PAR ...	2 mois	C D	14. 09. 70	2	8 mois	2 ans
BRI ...	7 mois	C D	12. 02. 70	2	1 an 2 mois	1 an 9 mois
PE ...	9 mois	frère (id.)	26. 02. 73	0	0	16 jours
SAI ...	1 mois 1/2	père	23. 02. 68	1	2 ans 2 mois	7 ans
IMB ...	2 ans	C D	09. 01. 71	0	13 ans	2 - 3 jours
RON ...	2 mois	mari	09. 03. 68	0	2 amp. / jour	quelques jours
SAL ...	1 an	C D	16. 07. 70	0	2 mois	2 mois
GAU ...	2 mois	frère (id.)	17. 05. 72	0	6 amp.	2 - 3 jours
VIG ...	3 mois	soeur (id.)	27. 05. 66	2	0	quelques mois
BOS ...	?	mère (1/2 id.)	09. 12. 66	1	2 mois	1 an 4 mois

SIEGE	DUREE d'évolution	SEROLOGIE	DOSES EN corticoïdes	mg/kg/j imurel	Association	EVOLUTION DU GREFFON
Labial	?	0	0,16	2	0	Fonctionnel
—	?	+	0,3	0,297	0	Fonctionnel
Cornéen labial	récidivant	0	0,3	0,8	Zona Verrues	
—	?	+	0,5	2	0	Fonctionnel
Péribuccal	?	0	0,14	0,53	0	Rejet chronique (R1 - R2)
Péribuccal (ulcération linguale ultérieurement)	?	+	—	—	C M V	Transplantectomie le 29.04.75
Labial	?	0	0,10	0,98	0	Transplantectomie le 03.02.70
Labial	?	0	—	—	0	Fonctionnel
Buccal	?	0	0,170	1,42	C M V	Patient décédé le 28. 08. 74
Labial	récidivant	0	—	—	Hépatite Verrues Zona	Fonctionnel
—	—	+	0,428	2,65	0	10 jours
Labial	?	—	0.08	0,4	0	Fonctionnel
Labial	extensif	0	0,245	0,2459	0	Patient décédé le 27. 02. 71
Labial	récidivant	0	0	2 cps/jour	Hépatite	
Labial	récidivant	0	0,348	2,90	0	
Péribuccal	?	0	0,30	1,50	Hépatite C M V	Fonctionnel
Péribuccal	?	0	0	1,81	Zona	Fonctionnel
Labial	?	0	0	1,5	0	Transplantectomie le 12. 08. 69

LE ZONA

I - GENERALITES

Infection à virus du groupe Herpes, à tropisme dermatrope et neurotrope, le diagnostic du zona est avant tout clinique. Il se traduit par une éruption unilatérale, localisée au territoire cutané d'un nerf sensitif (intercostal ou crânien) (MAMMETTE, 1970).

Parmi les 230 transplantés, le zona est survenu chez 7,6 % d'entre eux.

II - ETUDE CLINIQUE

1) Fréquence

18 malades ont présenté un zona dans les suites de la transplantation.

2) Circonstances d'apparition

Tous ces patients étaient dialysés périodiquement avant la greffe, l'ancienneté de la dialyse allait de 3 semaines à 3 ans : 1 patient était dialysé depuis 3 ans ; 10 depuis moins de 1 an : dont 1 durant 3 semaines seulement ; les 7 autres étaient soumis au rein artificiel depuis 1 an à 1 an 1/2.

Le greffon provenait soit de donneurs volontaires, soit de sujets en coma dépassé et se répartissait ainsi :

CD	: 7
DV HLA identique	: 5
DV HLA 1/2 identique	: 6.

Ce qui caractérise cette virose, c'est son délai d'apparition qui est en général supérieur à 1 an : de 1 à 7 ans chez nos patients, excepté dans 2 cas : une malade ayant présenté un zona 2 mois après la greffe et une autre 4 mois après.

3) Localisation

Les localisations sont multiples. Ainsi nous avons noté :

- 7 zonas intercostaux
- 2 ophtalmiques
- 2 sciatiques

3 cervico-brachial
 3 lombocrural
 1 scapulaire.

Dans la majorité des cas il s'agissait de formes localisées, se traduisant par des signes locaux : éruption érythémato-vésiculeuse, prenant un caractère nécrotique dans 2 cas. Seule une patiente a présenté une réaction méningée : céphalées-raideur, lors d'un zona intercostal. Nous avons noté, une fois, la survenue d'un zona dans les 5 jours qui ont suivi le début d'un traitement anti-rejet, zona lombaire qui a régressé en 15 jours.

Deux malades seulement reçurent des séances de radiothérapie devant l'importance des phénomènes douloureux. Tous les autres furent soumis à un traitement local et antalgique.

4) Evolution

La durée d'évolution varie de 15 jours à 45 jours, moyenne 30 jours. Une malade guérit au bout de 4 mois et une autre au bout de 3 mois.

5) Traitement

Tous les patients, sauf un, avaient reçu ou même recevaient encore des GAL au moment de l'infection. La durée d'administration allait de 1 mois à 4 ans, en fonction de la tolérance du sujet. 3 de nos malades ont présenté un zona après une injection intra-musculaire profonde de SAL au niveau de la fesse et du même côté que celle-ci. Il s'agissait d'un zona lombocrural et de 2 zonas sciatiques.

Les immunodépresseurs étaient employés à des doses moyennes. Ainsi les corticoïdes étaient administrés à des doses quotidiennes faibles de 0,1 mg à 0,4 mg/kg, et l'azathioprine à des posologies adaptées en tenant compte de la toxicité hématologique. Les sujets recevaient donc de 0,1 à 0,4 mg/kg/j. Une patiente était soumise à un traitement immunodépresseur important puisque le zona est apparu au 85e jour d'un traitement anti-rejet. Ces crises de rejet entraînent en effet une augmentation de la corticothérapie : 4 mg/kg le premier jour, puis 3 mg, 3, 2, 2, 1, ... et ainsi à doses régulièrement dégressives jusqu'à obtention de la dose d'entretien.

6) Retentissement rénal

Dans aucun cas nous n'avons observé de modifications de la fonction rénale. Chez 1 patient le zona est apparu sur un fond de rejet chronique mais n'a entraîné aucune aggravation.

7) Associations

Nous remarquerons également la fréquence des associations virales chez un même malade : 12 ont présenté en plus de leur zona une autre infection.

Nous retiendrons l'association avec deux groupes de virus : Herpès et Hépatite. 4 cas de verrues ont aussi été observés. Un patient a même présenté les trois associations : Herpès, Hépatite-verrues et un zona.

Une pneumopathie, dont l'étiologie virale est probable mais non démontrée, constitue la dernière association.

Nous n'avons pas observé d'association avec cytomégalovirus, coxsackie ou autre enterovirus.

TABLEAU III : LE ZONA

	Ancienneté Dialyse	DONNEUR	Transplantation	REJET	SAL	DELAI APPARITION
BAY ...	13 mois	Frère 1/2 identique	14. 03. 69	2	2 mois 8 jours	2 mois
STA ...	10 mois	Père 1/2 identique	16. 03. 70	1	5 mois	1 an 5 mois
ME ...	3 ans	C D	17. 04. 72	1	2 mois	3 ans 1 mois
FA ...	1 an 7 mois	C D	07. 04. 73	1	1 an 1 mois	1 an
ROM ...	6 mois	Frère identique	31. 08. 70	1	1 an 8 mois	2 ans 10 mois
DU ...	1 an 6 mois	C D	22. 01. 70	2	2 ans 6 mois	2 ans 6 mois
VIG ...	3 mois	Soeur identique	27. 05. 66	2	0	7 ans
HE ...	2 mois	Frère 1/2 identique	18. 08. 67	2	4 ans 1 mois	5 ans
GEN ...	5 mois	Soeur identique	29. 11. 68	0	1 an 8 mois	1 an 9 mois
GAB ...	1 an 10 mois	C D	03. 11. 69	2	1 an 8 mois	4 ans 4 mois
GAR ...	1 an 6 mois	C D	01. 06. 70	0	1 an 11 mois	11 mois
HEN ...	1 an	C D	01. 08. 67	2	3 ans 6 mois	3 ans 7 mois
MER ...	3 semaines	Père 1/2 identique	04. 11. 66	2	28 amp.	1 mois 3 sem.
GUS ...	7 mois	Frère identique	21. 09. 70	0	1 an 2 mois	2 ans
SOC ...	9 mois	Soeur identique	19. 11. 69	0	2 ans 9 mois	4 mois
WOJ ...	1 an 6 mois	Mère 1/2 identique	13. 11. 72	2	18 amp.	2 ans
COS ...	2 mois	Soeur 1/2 identique	10. 11. 67	0	2 ans 9 mois	2 ans 9 mois
BRI ...	7 mois	C D	11. 02. 70	1	1 an 11 mois	1 an 11 mois

LOCALISATION	RADIO- THERAPIE	DUREE D'EVOLUTION	ASSOCIATION	DOSES en Corticoides	mg/kg/j IMUREL	Retentissement Rénal
Lombaire	—	15 jours	Pneumopathie virale	—	—	au cours d'un traitement anti-rejet
Intercostal G.	—	21 jours	Hépatite	0,3125	3,125	0
Intercostal D ^t .	—	4 - 5 semaines	Herpes	0,2	1	0
Ophtalmique	—	3 mois	Herpes	0,18	0,405	0
Intercostal D ^t .	—	15 jours	Hépatite	0,65	1,3	0
Cervico-brachial	+	2 mois	Herpes	0,230	1,92	0
Lombocrural G.	—	15 jours	Herpes	0,045	0,90	0
Cervical	—	1 mois	0	0,15	1,17	0
Hémiceinture G	—	1 mois	0	0,2	2,25	0
Intercostal	—	3 semaines	Verrues	0,115	0,77	0
Ophtalmique	—	4 mois	0	0,145	1,45	0
Intercostal G.	—	?	Herpes Verrues	0,42	1,8	0
Scapulaire D ^t .	—	?	Verrues	0,476	1,48	0
Cervico - brachial D ^t —		1 mois 1/2	Hépatite	0,1	0,35	0
Sciatique D ^{te}	—	?	0	0,25	1,56	0
Intercostal	—	1 mois 1/2	0	0,227	2,27	0
Sciatique	—	?	0	0,13	1,48	0
Lombocrural	+	1 mois 1/2	Hépatite Verrues Herpes	0,227	0,946	0

LE VIRUS CYTOMEGALIQUE

I - INTRODUCTION

1) Généralités

Les herpesvirus forment un groupe très homogène, dont trois sont des agents de maladies humaines et parmi elles, la maladie des inclusions cytomégaliqes.

Sur le plan anatomique, la lésion caractéristique : l'inclusion nucléaire de très grande taille, peut être mise en évidence lors d'autopsies systématiques soit localisée aux glandes salivaires, soit généralisée dans de multiples parenchymes (le rein en particulier).

En dehors des infections inapparentes, la maladie chez l'adulte évolue soit sur un mode aigu, à localisations viscérales multiples, chez les sujets soumis à un traitement immunodépresseur, en particulier dans les greffes de rein, soit correspond à un syndrome de type mononucléose infectieuse à Paul Bunnell Davidson (PBD) négatif (colloq. patho. infect. 1971). L'infection apparente ou inapparente, entraîne l'apparition d'anticorps neutralisant ou fixant le complément. Ainsi l'identification de l'infection à cytomegalovirus repose :

- sur la mise en évidence d'inclusions cytomégaliqes dans les examens histologiques ; procédé actuellement utilisé dans les nécropsies ou les biopsies,
- sur les techniques directes d'isolement,
- sur la mise en évidence d'anticorps.

2) L'immunodépression modifie la relation hôte-virus et favorise peut-être la replication de virus restant dans les cellules de l'organisme, ceci semble bien établi dans le domaine de l'Herpes I, du zona et des verrues. Des facteurs autres que l'immunodépression peuvent provoquer la réactivation.

3) Les infections à cytomegalovirus sont fréquentes en transplantation rénale. La particularité de ces infections tient essentiellement à trois points :

- a) la possibilité de transmission par le greffon (HO, 1975),
- b) l'association fréquente avec des crises de rejet souvent sévères ou irréversibles qui soulèvent toute une série d'hypothèses pathogéniques,
- c) chez certains malades ces infections sont suffisamment graves pour mettre en jeu le pronostic vital.

II - MATERIEL ET METHODES

Nous distinguerons deux groupes de patients :

- Dans le premier groupe, le diagnostic d'infection à cytomegalovirus est un diagnostic rétrospectif, reposant sur des signes cliniques et sérologiques.

- Dans le deuxième groupe il s'agit d'un diagnostic essentiellement sérologique, et nous avons inclus dans ce groupe tous les greffés ayant eu au moins un dosage d'anticorps dans les 8 jours suivant la transplantation.

1) Les malades étudiés

a) La première série (non systématique) regroupe les patients greffés du 1er octobre 1966 au 1er septembre 1974.

Ainsi 15 malades, insuffisants rénaux chroniques, reçurent un rein provenant d'un coma dépassé pour 7 d'entre eux ; ou d'un donneur vivant semi-identique : 5, ou identique : 3.

Ce groupe comprend 12 hommes et 3 femmes. Le diagnostic d'infection à cytomegalovirus peut être considéré comme certain chez 12 d'entre eux, 3 cas restent douteux.

- En effet dans 1 cas (M. DEN..., n° 142) le taux des anticorps au 1/32e a été mis en évidence au cours d'un bilan systématique (infection virale dans l'entourage). On ne notait aucune manifestation clinique ou biologique, en particulier aucune crise de rejet.

- Dans 1 cas (M. BIA..., n° 31) l'augmentation du taux des anticorps au 1/32e était concomittente d'une autre infection virale, de diagnostic clinique et biologique, en l'occurrence la rubéole.

- Enfin dans le dernier cas (Mme KEL..., n° 167) la sérologie des cytomegalovirus était au taux de 1/32e chez une patiente dont la fonction rénale était précaire ; et, en l'absence d'autres sérologies, le diagnostic ne peut être considéré comme certain.

Ainsi 12 patients : 10 hommes et 2 femmes présentèrent une infection à cytomegalovirus certaine.

b) La deuxième série regroupe les patients greffés du 1er septembre 1974 au 30 juillet 1976. Nous avons retenu 48 patients greffés durant cette période, 33 hommes et 15 femmes. Les greffons provenaient de rein de coma dépassé pour 39 patients, 9 reçurent un rein de donneur vivant : 6 identiques dans le système HLA, 3 semi-identiques.

2) Le traitement immunodépresseur de base

a) Première série :

La thérapeutique immunosuppressive associe l'azathioprine et l'Imurel (à la dose de 3 mg/kg/jour). Le sérum antilymphocytaire (SAL) est administré par voie IM puis IV pendant 3 à 4 semaines, donc adapté aux réactions cliniques (température ou thrombopénie ou diminution en cas d'intolérance).

b) Deuxième série :

Le traitement est comparable à celui de la première série, excepté pour le SAL. En effet l'injection de SAL est systématique pendant 1 mois. La voie intra-musculaire n'est pas d'emblée utilisée. Le traitement des crises de rejet associe, des corticoïdes à doses décroissantes : 15 mg/kg/jour puis 4, 4, 3, 3, 2, 2 ... et l'irradiation du greffon 3 x 150 r. Ce traitement est réalisé soit en présence d'une crise sévère d'emblée, soit en présence d'une augmentation du volume du greffon.

3) Critères d'infection à cytomegalovirus

Nous avons retenu le diagnostic d'infection à CMV dans deux circonstances :

- chez les sujets présentant une excrétion de CMV dans les urines,
- lors d'une augmentation des anticorps de deux dilutions géométriques, mesurés par la réaction de fixation du complément.

L'absence d'anticorps dans le sérum est affirmée devant un taux d'anticorps inférieur à la plus petite dilution testée par le laboratoire soit 1/8 jusqu'au 30 octobre 1975, et 1/4 du 1er novembre 1975 au 30 août 1976.

III - RESULTATS

1) Fréquence

a) Dans notre étude rétrospective 12 patients, 10 hommes et 2 femmes ont présenté une infection à CMV soit 12 patients sur les 195 transplantés. Mais une telle fréquence n'a pas en fait de valeur descriptive.

b) Seul le bilan systématique permet une étude significative.

- 48 patients reçurent un rein durant cette période ; 32 présen-

taient dans les 8 jours qui suivirent la greffe un taux d'anticorps négatif, soit 66,6 % des greffés. Sur le plan sérologique nous avons retenu 28 d'entre eux seulement, 18 hommes et 10 femmes, dont l'âge s'étalait de 12 à 48 ans moyenne : 31 ans. Chez ces 28 patients, la surveillance sérologique a permis de mettre en évidence 11 séroconversions. Dans 2 cas la recherche s'est révélée positive, un cytomegalovirus ayant été isolé dans les urines.

- 16 patients (33,3 %) présentaient dans les jours qui suivirent la greffe un taux d'anticorps (Ac) positif. Secondairement ce taux d'Ac est resté stable pour 7 patients, tandis que 8 ont présenté une réactivation de l'infection à CMV. Une malade décédée précocement a été exclue de cette série. L'isolement du CMV dans les urines a été positif chez trois de ces patients.

- A ces 19 patients qui ont présenté une infection à CMV, nous rajouterons deux autres greffés, non inclus dans les séries précédentes en raison de l'absence de dosage initial du titre des Ac. Secondairement ces 2 malades ont présenté une augmentation du taux des Ac (respectivement au 1/1024 et 1/128) ne laissant aucun doute quant au diagnostic de CMV.

Au total 21 patients présentèrent une infection à cytomegalovirus.

2) Signes cliniques et biologiques d'accompagnement

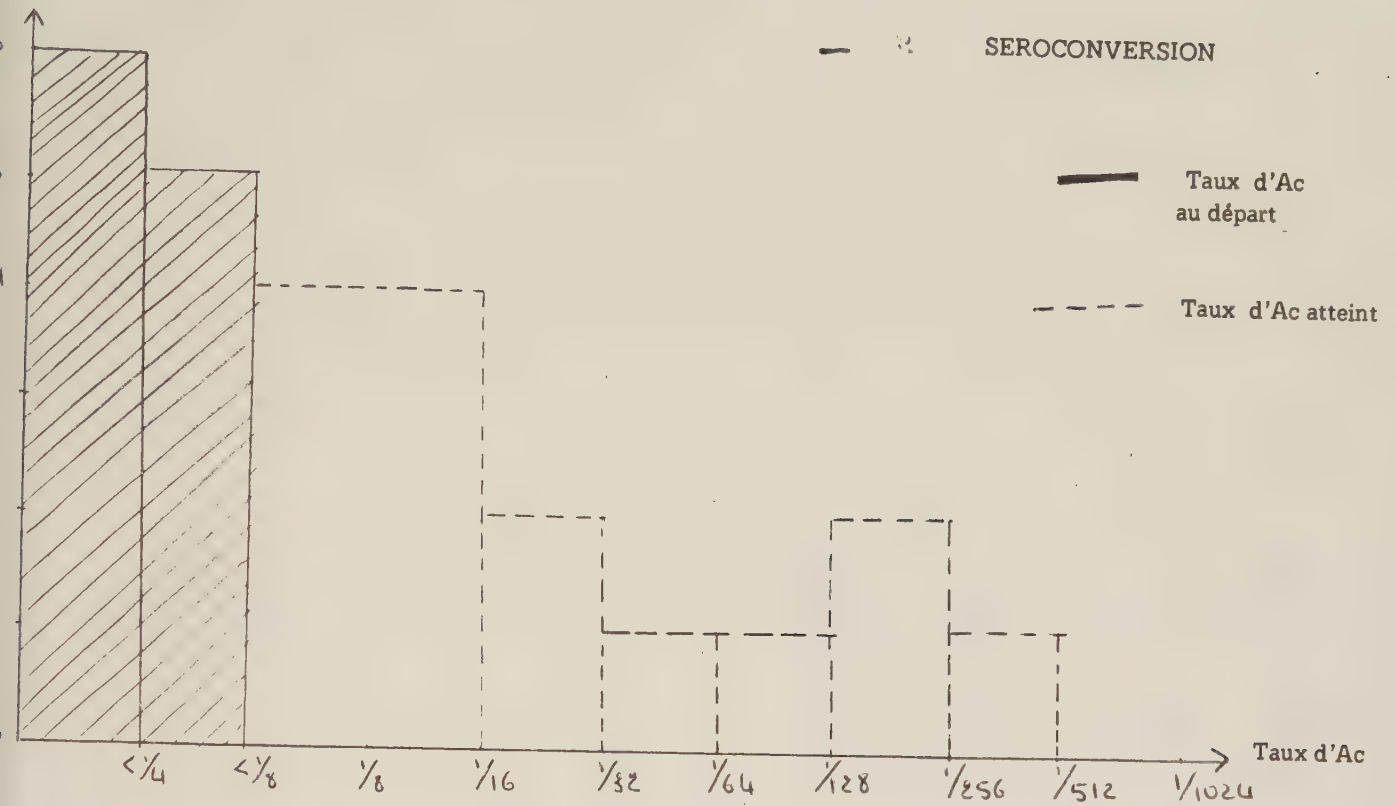
Les manifestations cliniques et biologiques dues au CMV sont variables. L'infection à cytomegalovirus peut revêtir plusieurs aspects.

- Dans notre première série, on peut rassembler schématiquement les manifestations cliniques dans le tableau suivant :

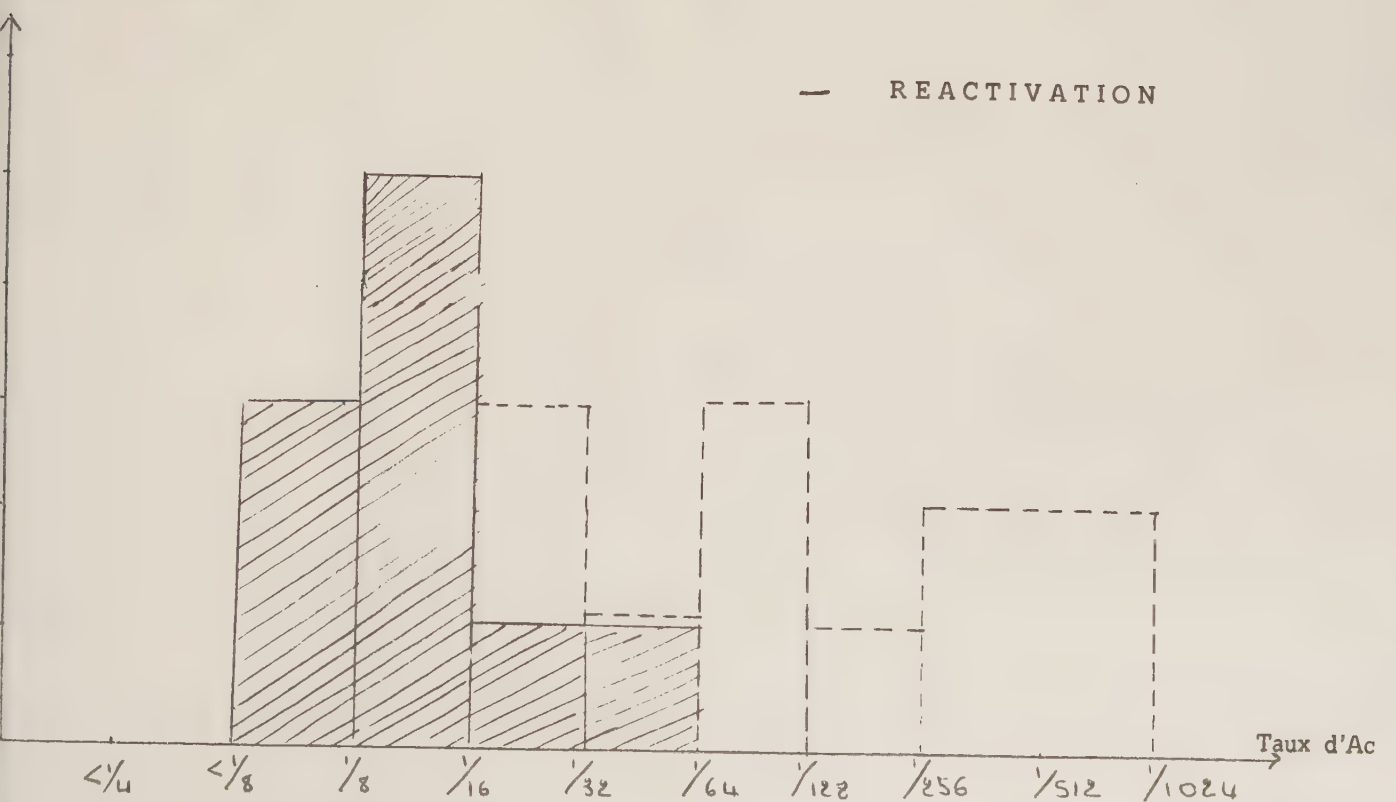
	isolés : 2
. 8 rejets	+ leucopénie : 2
	+ hyperthermie : 1
	+ hépatite : 1
	+ signes pulmonaires : 2
. signes pulmonaires isolés : 2	
. leucopénie isolée : 1	
. angine : 1	

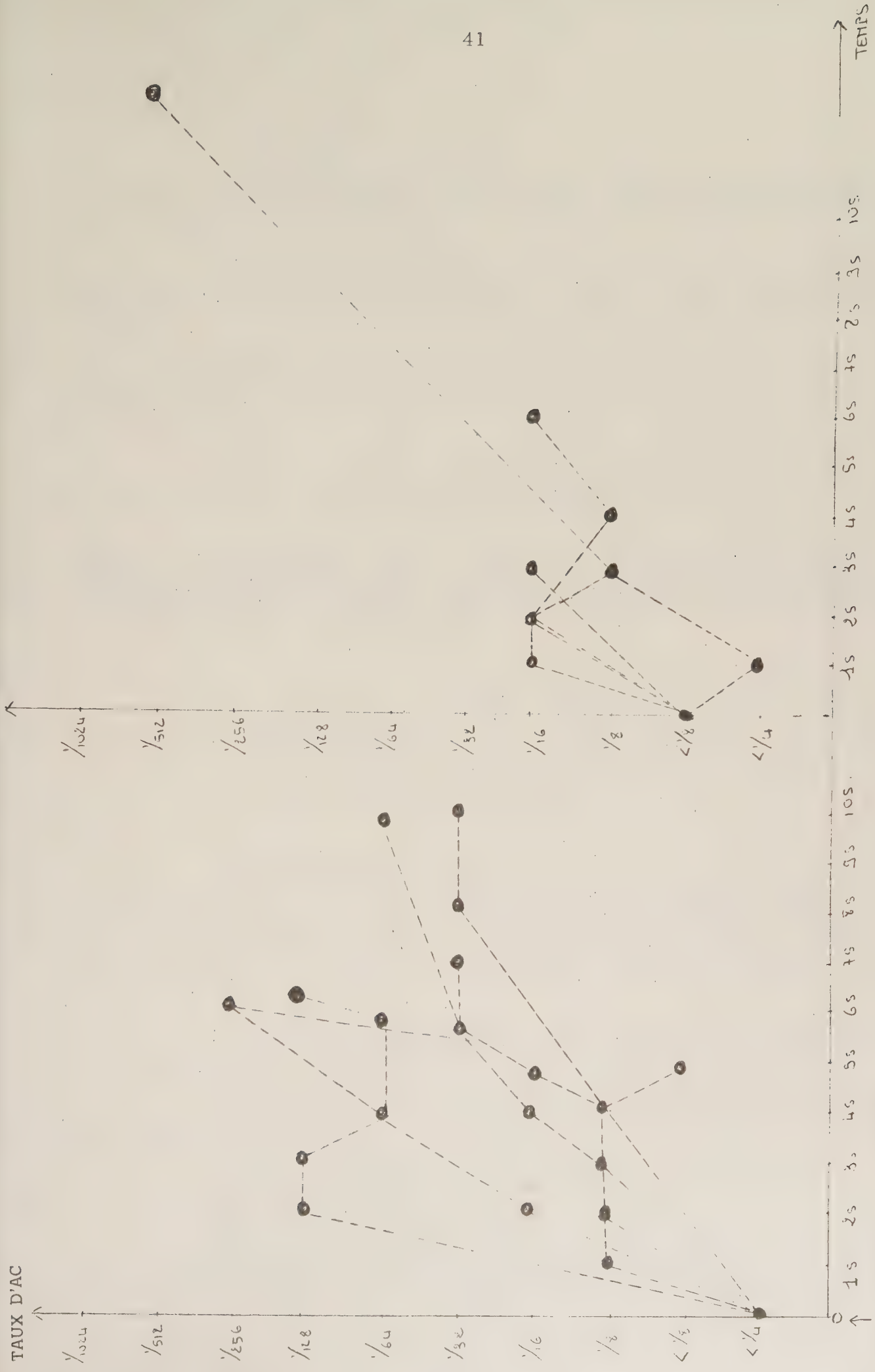
VIRUS CYTOMEGALIQUE

Nombre de patients



Nombre de patients





DERNIER DOSAGE D'AC NEGATIF

VARIATIONS DU TAUX DES ANTICORPS CHEZ CHAQUE PATIENT AYANT PRESENTE UNE SEROCONVERSION

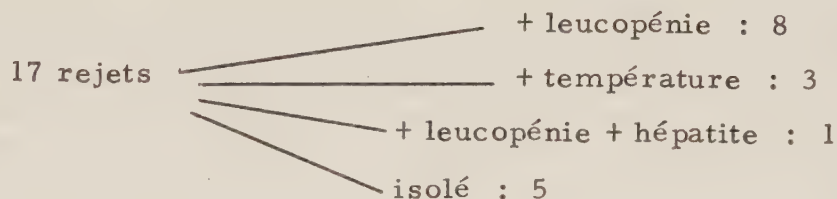
La crise de rejet a été isolée chez 2 patients. Pour 2 autres transplantés, elle était associée à une leucopénie, une hyperthermie existait chez 1 greffé.

Les manifestations pulmonaires s'accompagnaient d'une hyperthermie chez tous les patients, à laquelle s'associait un rejet chez deux d'entre eux.

Dans un seul cas la recherche du virus s'est révélée positive, en l'absence de toute sérologie, des signes pulmonaires ayant été la seule traduction clinique de l'infection.

- Dans le deuxième groupe, l'infection à CMV s'est traduite par une crise de rejet chez 17 patients sur 21 (80,9 %).

Pour 5 d'entre eux, la crise de rejet existait isolément ; 8 autres ont présenté également une leucopénie, et 1 patient a présenté simultanément un rejet, une leucopénie, et des signes d'hépatite ; une hyperthermie était présente chez 3 autres patients.



La crise de rejet constitue la manifestation clinique essentielle de l'infection à CMV ; les autres manifestations surviennent avec une fréquence moindre, un patient a présenté une protéinurie isolée, en l'absence d'autres manifestations ; 2 greffés ont présenté une leucopénie associée à une hyperthermie pour l'un d'entre eux et une patiente a présenté une température suivie d'un ictère.

Ces différentes manifestations sont apparues avant l'augmentation du taux des anticorps anti CMV, signant l'infection cytomegalique.

Les délais d'augmentation du taux des Ac par rapport aux signes précédents sont variables :

- . inférieur ou égal à 1 semaine chez 9 greffés
- . 8 jours à 15 jours pour 7 greffés
- . 3 semaines pour 2 greffés
- . 1 mois chez 1 greffé
- . 2 mois chez 1 greffé

1 patient n'a jamais présenté d'atteinte rénale.

3) Manifestations rénales

Lors de l'infection à CMV, les crises de rejet sont fréquentes :

- 66 % dans la première série
- 85 % dans la deuxième série.

- Première série :

Les crises de rejet sont survenues dans les 8 jours précédant l'augmentation du taux des Ac chez 6 transplantés, 15 jours avant chez 1 transplanté et 1 mois 1/2 avant chez 1 patient.

- Deuxième série :

85 % des patients du deuxième groupe ont présenté une crise de rejet survenue 8 jours avant l'augmentation du taux des Ac chez 8 greffés, dans les 15 jours auparavant pour 6 malades ; 2 greffés ont présenté simultanément une élévation des Ac et une crise de rejet. Pour 2 autres patients la symptomatologie clinique est apparue trois semaines avant les variations sérologiques et 1 mois avant chez un autre patient.

Quel est le devenir du greffon ?

- Dans la première série, sur 12 greffés, 2 n'ont jamais présenté de modifications de la fonction rénale, 3 patients sont décédés, mais pour deux d'entre eux le décès n'est pas directement imputable au CMV, mais à une infection bactérienne concomittente, à savoir une septicémie à streptocoque viridans et une infection à Escherichia Coli (Hépatique). Chez un transplanté le rejet est survenu sur un fond de rejet chronique. 2 greffés ont dû être repris en hémodialyse respectivement 6 jours et 1 mois après l'infection.

La fonction rénale s'est stabilisée chez 4 patients (33 %) :

- le lendemain de l'élévation du taux des Ac chez 1 patient
- 2 mois et 2 mois 1/2 après chez 2 autres
- 3 mois après pour le dernier.

- Dans le deuxième groupe de patients, on compte 1 décès dû à une septicémie à Listeria monocytogènes puis à staphylocoque et à Enterobacter. 4 greffés ont toujours eu une fonction rénale normale. Une transplantectomie a été réalisée chez 2 patients 1 mois après l'infection à CMV. La crise de rejet est survenue chez 1 patient présentant un rejet chronique.

3 greffés ont été repris en hémodialyse : 1 mois, 2 mois 1/2 et 3 mois après l'élévation des anticorps.

La fonction rénale s'est normalisée chez 10 patients : une stabilisation a été obtenue 8 jours plus tard pour 6 greffés ; 11 jours plus tard pour 1 patient, 3 semaines après chez 2 patients et 1 mois après pour 1 patient.

4) Associations

L'infection à CMV n'existe pas toujours isolément mais peut être associée à une infection bactérienne ou virale.

- Premier groupe :

Chez 2 patients une septicémie à streptocoque viriolans et une infection à *Escherichia Coli* ont été associées au CMV.

Les associations virales sont plus fréquentes. 6 patients sur 12 (50 %) ont présenté une autre infection virale associée au CMV : 3 infections herpétiques, 2 hépatites, dont une concomittente de l'infection à CMV ; et une infection à coxsackie virus.

- Deuxième groupe :

On note une septicémie à *listeria monocytogènes*, à staphylocoque puis à *enterobacter*.

Un patient a présenté une tuberculose pulmonaire avec miliaire à la radiographie pulmonaire. Chez 9 transplantés sur 21 (42,8 %) une autre infection virale a été associée à l'infection CMV. On retiendra la fréquence des infections herpétiques (8/9), 4 étant concomittentes de l'infection à CMV ; une infection à coxsackie a également été observée.

5) Facteurs étiologiques

L'infection à CMV survient au cours de la première année et parfois même précocement.

- Première série :

7	dans les six premiers mois	} 75 %
2	6 à 12 mois après la greffe	
1	1 an 1/2 " "	
2	3 ans " "	

- Deuxième série :

7	dans le premier mois	{ 100 % dans la première année
10	2 mois	
1	3 mois 1/2	
1	4 mois	
2	1 an	

La plupart des patients avaient reçu du SAL dans les mois ayant précédé l'infection.

- Dans la première série, 5 patients reçurent du SAL pendant

plus de 2 mois, 7 autres en reçurent à des doses moindres : 18 à 98 ampoules, moyenne 35 ampoules.

Plusieurs d'entre eux furent soumis à des traitements corticoïdes à fortes doses, lors de crise de rejet ; seul 1 patient ne reçut jamais de corticoïdes.

NOMBRE DE PATIENTS	NOMBRE DE TRAITEMENTS CORTICOIDES A FORTES DOSES
1	0
6	1
1	2
1	3
1	4
1	5
1	6

- Deuxième série :

Dans le deuxième groupe, 2 patients ne reçurent jamais de SAL, 11 patients (52,3 %) reçurent du SAL pendant moins de 2 mois en moyenne 44 ampoules.

18 patients (85,7 %) furent soumis à un traitement corticoïde à fortes doses.

NOMBRE DE PATIENTS	NOMBRE DE TRAITEMENTS
8	1
5	2
3	3
1	4
1	5

Nombre de traitements corticoïdes chez les sujets n'ayant pas présenté d'infection à CMV :

NOMBRE DE PATIENTS	NOMBRE DE TRAITEMENTS
4	0
6	1
6	2
3	3
5	4

Chez les 2 patients qui ne reçurent jamais de SAL, le greffon provenait d'un sujet en état de coma dépassé. Un rein identique dans le système HLA fut greffé chez un patient qui dans les suites fut soumis à deux traitements corticoïdes à fortes doses.

Un rejet traité a été noté chez 2 patients greffés avec un rein semi-identique. Tous les autres patients avaient reçu un rein de coma dépassé (18/21 soit 85,7 %).

Lors de greffe de rein de coma dépassé, le donneur est soumis parfois à un traitement par Solumedrol 1 g et Endoxan 1 g. Nous avons ainsi groupé 20 greffons et étudié la relation existant entre la survenue d'une infection à CMV et le pré-traitement. La fréquence est-elle plus grande lorsque le rein a été traité ou non ?

12 des 20 greffons ne reçurent aucun traitement, 8 seulement furent traités.

5 patients sur 12 ayant reçu un rein non pré-traité présentèrent une infection à CMV, 4 patients sur 8 ayant reçu un rein traité présentèrent une infection à CMV. Il n'y a donc pas de différence entre les deux groupes.

Les patients insuffisants rénaux chroniques, candidats à la greffe, sont parfois des polytransfusés. Nous avons essayé de déterminer la fréquence des CMV chez ces malades ayant reçu une transfusion. Y a-t-il une relation entre le nombre de transfusions et la présence d'anticorps anti-CMV avant la greffe ?

L'étude de 44 patients a donné les résultats suivants :

- 30 ne possédaient pas d'Ac avant greffe, soit 68 %,
- 14 possédaient des Ac anti-CMV (31,8 %).

Le nombre de transfusions se répartissait ainsi :

- Sur 30 patients séronégatifs, 8 n'avaient jamais reçu de sang, soit 26,6 % ; une patiente reçut 94 transfusions mais n'a jamais présenté d'Ac anti-CMV ; 6 greffés reçurent plus de 10 transfusions et 15 moins de 10. Au total 73,3 % des séronégatifs furent transfusés.

- Parmi les 14 patients possédant des Ac anti-CMV avant la transplantation, 6 n'avaient jamais eu de transfusions, soit 42 % ; un patient reçut 58 transfusions, 4 plus de 10 et 3 moins de 10 ; au total 57,1 % furent transfusés.

6) Nous avons retenu quelques observations caractéristiques de l'infection à CMV :

Obs. 1 : Monsieur GRI... M., n° 263, 24 ans.

Insuffisant rénal chronique pris en hémodialyse en août 1975. HBs négatif. Transplantation le 4/7/76 à partir d'un rein de coma dépassé, pré-traité. Dans les suites de la greffe, il reçut du SAL du 4 juillet au 6 août, soit 94 ampoules. Les suites opératoires immédiates furent bonnes. Un rejet au 6e jour réagit bien au traitement corticoïde. Mais, 1 mois 1/2 après la greffe, apparition d'une température non expliquée par les prélèvements bactériologiques. Cet état fébrile s'accompagne d'une leucopénie à 1900 GB et d'une crise de rejet nécessitant un deuxième traitement corticoïde (15 mg/kg/j, 4, 4, 3, 3, ...). 6 jours plus tard la fonction rénale est satisfaisante avec une créatininémie à 14 mg et disparition de la leucopénie, l'état fébrile persistant. 3 semaines après la crise de rejet, le patient présente une épiglottite, avec adénopathie sous-maxillaire droite. La leucopénie réapparaît malgré les faibles doses d'Imurel. Les phosphatases alcalines et les transaminases s'élèvent, faisant discuter le diagnostic d'hépatite à CMV. En effet un bilan sérologique pratiqué lors de la crise de rejet et au 15e jour confirme l'infection à cytomegalovirus, le taux d'Ac s'élevant : inférieur au 1/4 le 24/8/76 (lors du rejet), 1/128e le 6.9.76. Parallèlement le taux des Ac anti-herpétiques s'élevait de < 1/8e à 1/32e. La recherche du virus dans les urines s'est révélée positive pour le CMV, alors qu'un herpès de type I était isolé dans le liquide de bain de bouche. L'état clinique s'améliore ensuite. La fonction rénale reste stable autorisant le départ du malade. Cependant l'état sub-fébrile persiste et une radiographie pulmonaire pratiquée alors montre une image de miliaire tuberculeuse, conduisant à la ré-hospitalisation du malade en octobre 1976.

Obs. n° 2 : Monsieur CAD... M.J., n° 261, 39 ans.

Glomerulonéphrite subaiguë évolutive, pris en hémodialyse depuis septembre 1972. HBs positif. La greffe est réalisée le 27/6/76 à partir d'un rein de coma dépassé, non pré-traité. Dans les suites de la transplantation, apparition d'une crise de rejet au 8e jour, avec hyperthermie, larmoie-

ment, photophobie. L'évolution est ensuite marquée par la survenue d'épisodes fébriles avec clochers à 40°. Le diagnostic de CMV a été porté devant l'élévation du taux des Ac anti-CMV. Il s'agit d'une primo-infection. La fonction rénale s'est ensuite normalisée et l'apyrexie obtenue. Actuellement le patient présente une fonction rénale satisfaisante. La figure 1 permet de suivre l'évolution de cette infection.

Obs. n° 3 : Monsieur HAT... H., n° 253, 32 ans.

Insuffisant rénal chronique par glomerulopathie ; pris en hémodialyse en février 76, transplantation le 17.4.76. Ce patient avait eu avant la greffe 4 transfusions sanguines et présentait un taux d'Ac anti-CMV positif au 1/16e. 8 jours après la greffe, apparition d'une hyperthermie à 38-39°, suivie d'une crise de rejet nécessitant un traitement corticoïde à fortes doses (15 mg/kg/j, 4, 4, 3, 3...), une EER et 4 séances de radiothérapie. La créatininémie atteignait 57 mg/l, apparaissait également une protéinurie. Après un épisode passager de normalisation de la fonction rénale et de la température, nouvelle dégradation de la fonction rénale, irréversible malgré une nouvelle dose flash, réascension thermique (le SAL avait été arrêté), nécessitant une transplantectomie 2 mois après la greffe. Le diagnostic de CMV est affirmé devant l'ascension du taux des Ac : 1/4 le 11/5, 1/32e le 25/5, et l'isolement dans les urines d'un CMV le 24/5 (figure n° 2).

Obs. n° 4 : Monsieur FEL... M., n° 175, 38 ans.

Maladie initiale : glomerulonéphrite subaiguë maligne, aboutissant à une insuffisance rénale chronique en moins de 3 ans. Début des hémodialyses le 27.10.71. Néphrectomie bilatérale le 26.1.72. La transplantation est réalisée le 30.4.73 à partir d'un rein de coma dépassé. Les suites opératoires immédiates sont bonnes avec amélioration rapide de la fonction rénale et dès le 8e jour, créatininémie à 20 mg/l. Mais au 2e jour, apparition d'une température de type hectique avec atteinte de l'état général, arthralgies fugaces, transitoires. A l'examen clinique : polyadénopathies superficielles, importantes, à localisation cervicale, axillaire, inguinale et épitrochléenne. On ne notait ni hépato- ni splénomégalie, mais un subictère avec des transaminases élevées (10 fois le taux normal). Un bilan pratiqué se révèle négatif : 7 hémocultures sont négatives, l'examen bactériologique du catheter sous-clavier est stérile. De même la recherche de l'Ag Au est négative, et l'arrêt du SAL n'entraîne aucune amélioration thermique.

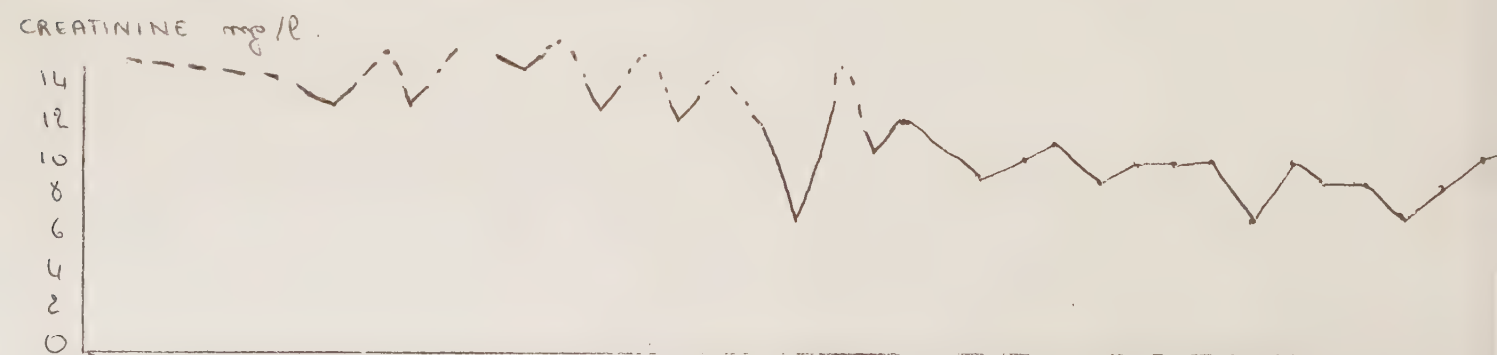
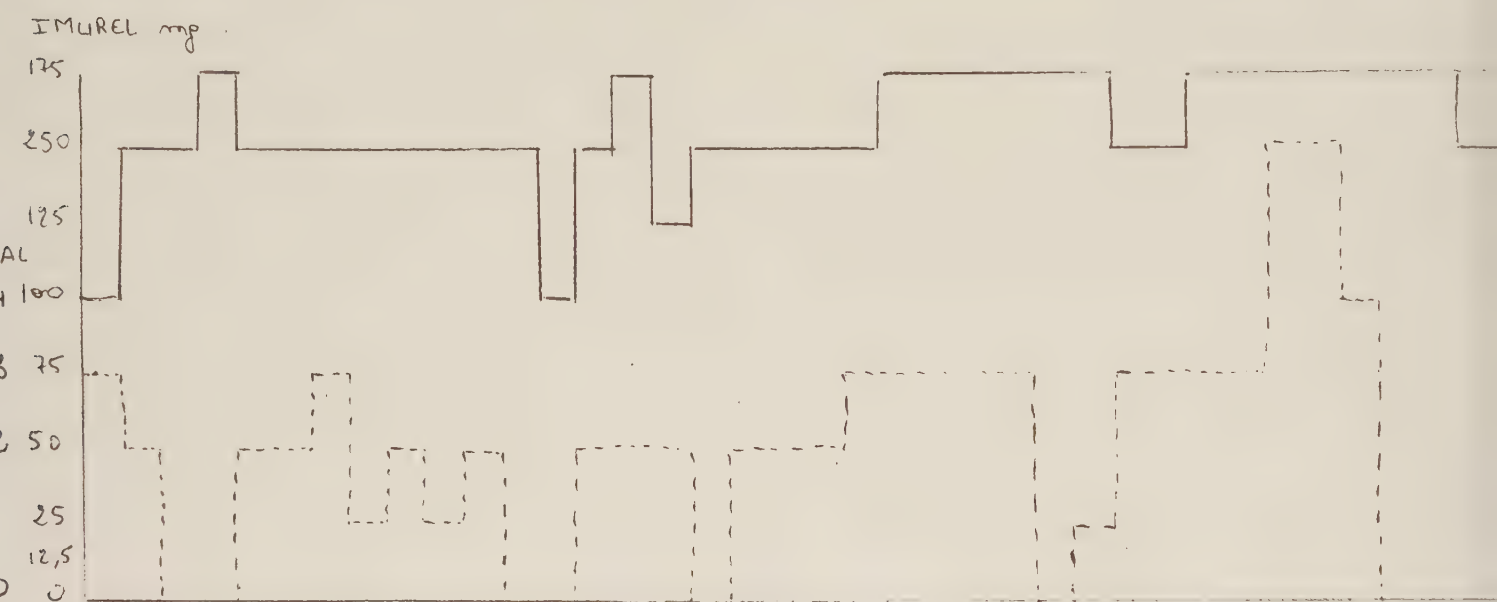
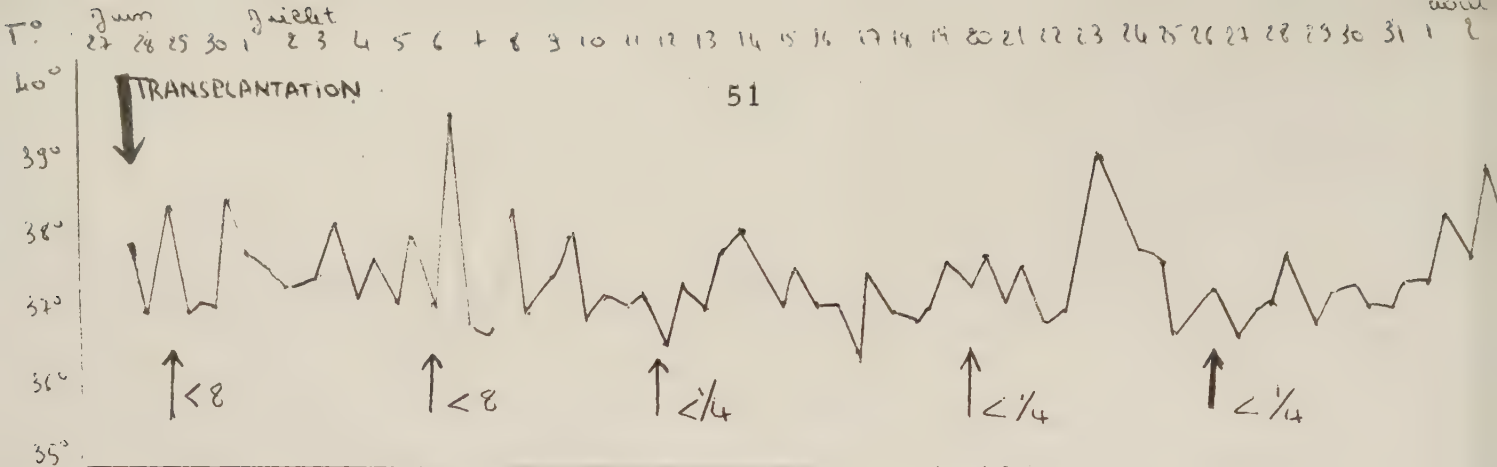
L'étiologie virale est hautement probable en raison de la température et surtout d'une lympho-monocytose importante (58 % à la numération formule sanguine). Cet épisode régresse spontanément en 12 jours, et on assiste alors à une baisse de la concentration uréique urinaire, prise de poids, augmentation du volume du rein, suivie avec un décalage d'une dégradation de la fonction rénale. Ce rejet a succédé à l'épisode fébrile et a été précédé d'une leucocytose importante suivie d'une leucopénie nette.

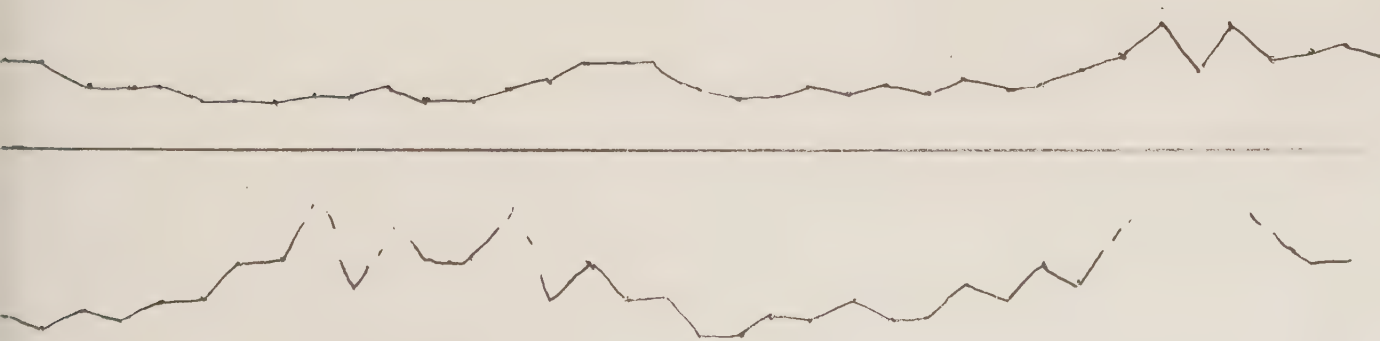
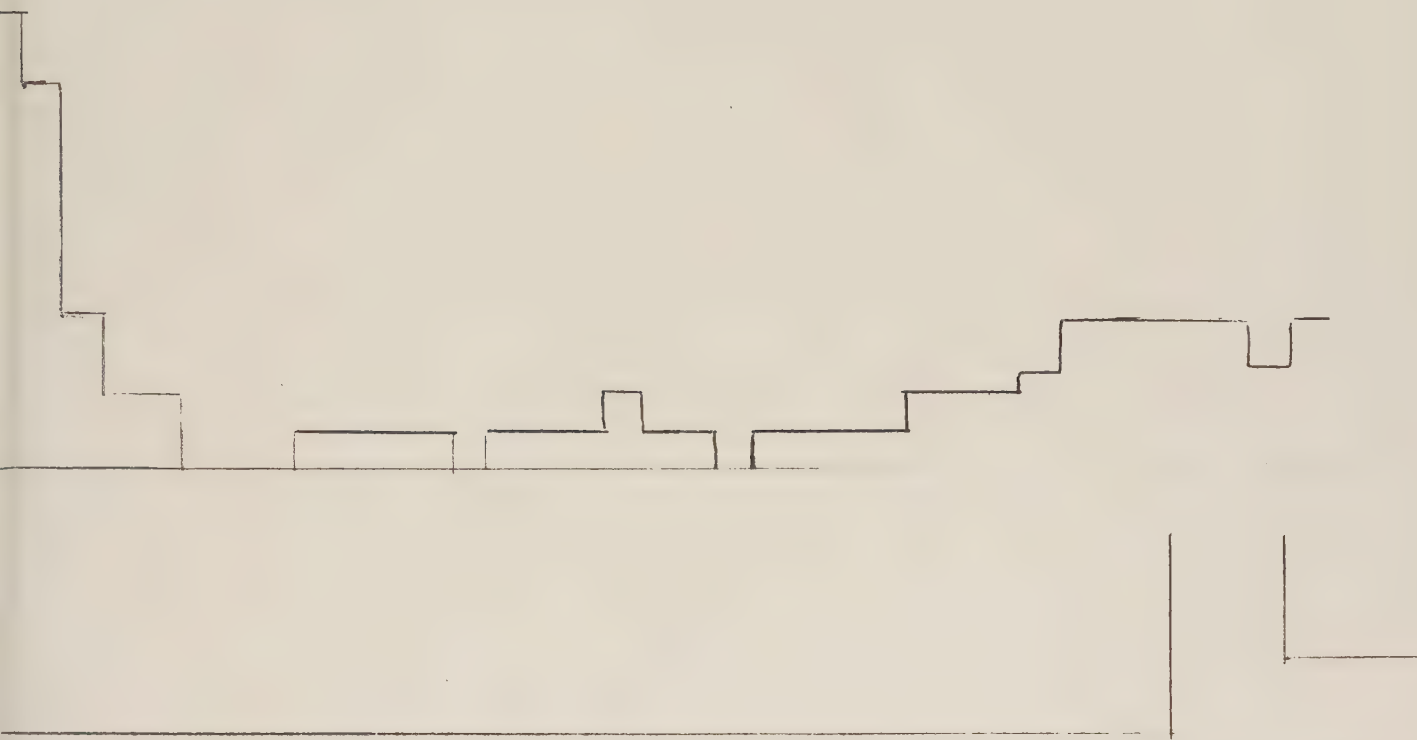
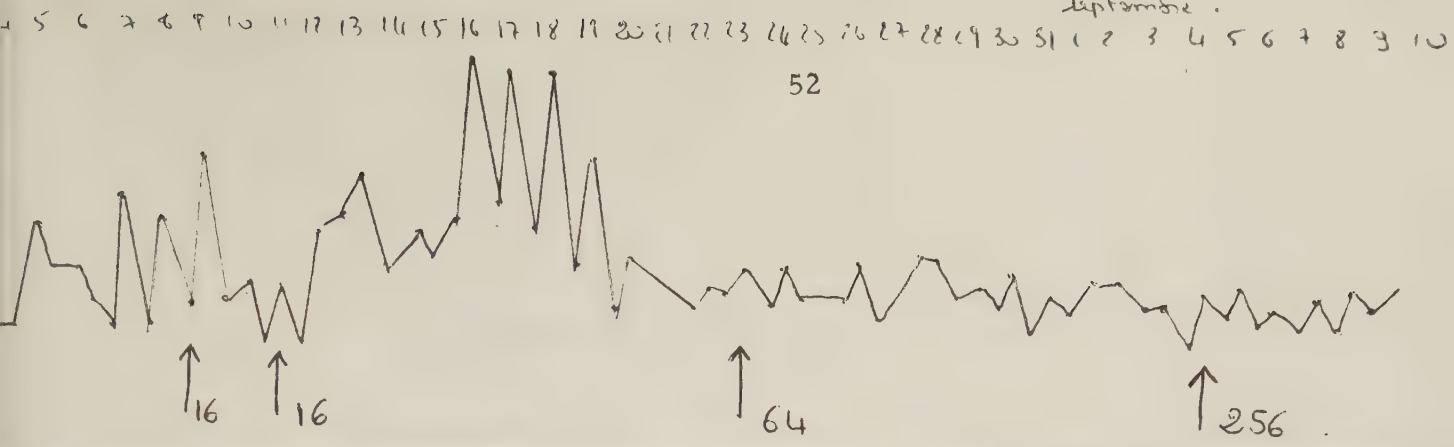
Ce rejet réagit très bien au traitement : solumedrol 1 g pendant 3 jours et radiothérapie 150 r x 4.

Cette apyrexie persiste durant quinze jours, puis réapparition d'une fièvre non étiquetée. L'examen ORL et pulmonaire était négatif. Mais on notait une hépatomégalie à 2 travers de doigt, une splénomégalie, une augmentation du volume du greffon qui est dur et douloureux. Il n'existait pas d'adénopathies. Parallèlement se produit une nouvelle dégradation de la fonction rénale, nécessitant un nouveau traitement anti-rejet. La fonction rénale est rapidement améliorée. Cette deuxième dégradation de la fonction rénale a succédé à la deuxième ondulation thermique. La numération-formule était toujours très anormale : 59 % de lymphocytes. La température se normalise en 12 jours. Les premières sérologies sont positives à un titre s'élevant : 1/32e, 1/64e. Une amélioration de la fonction rénale s'est ensuite produite et actuellement l'état général est bon (figure n° 3).

M. CA...

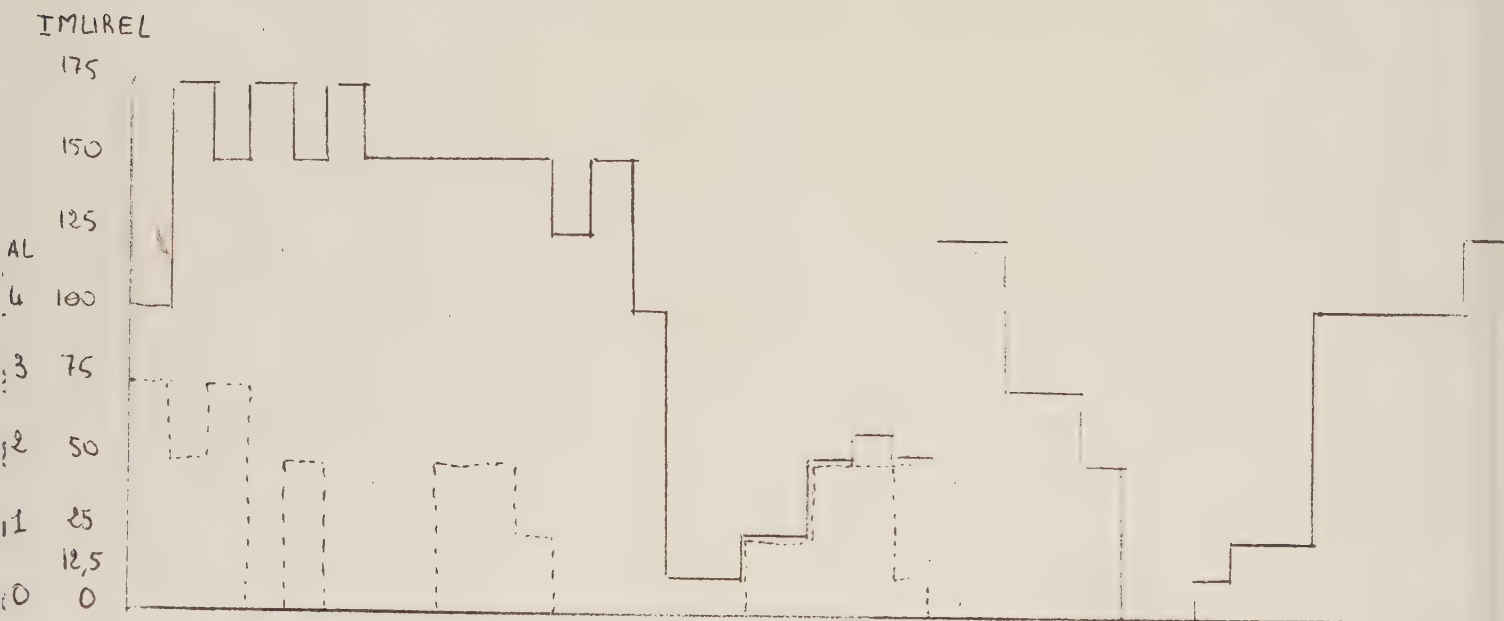
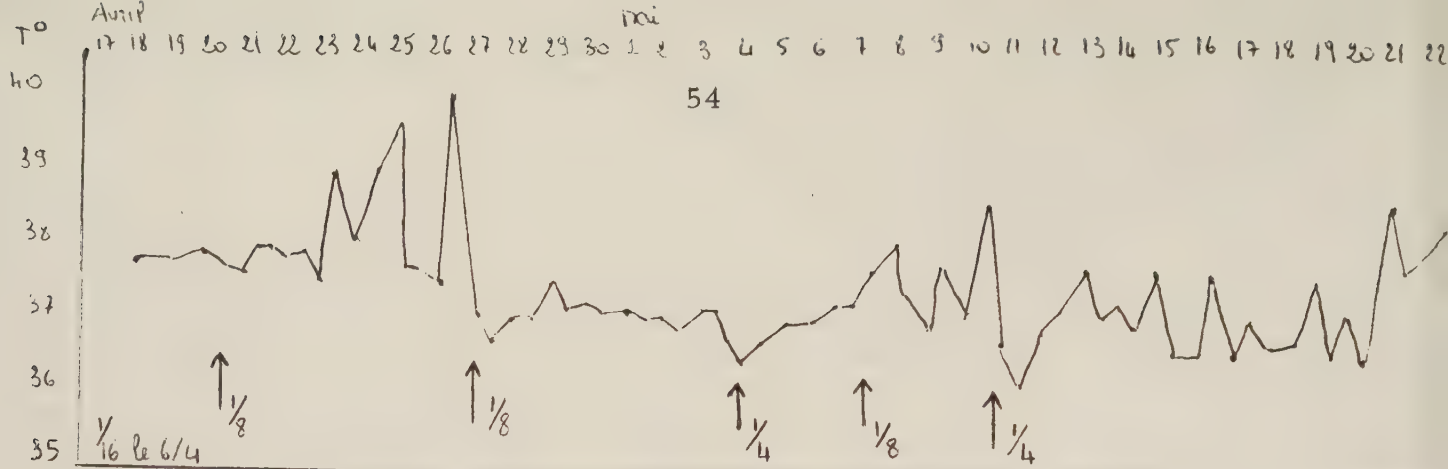
figure n° 1





M. HAT...

figure n° 2

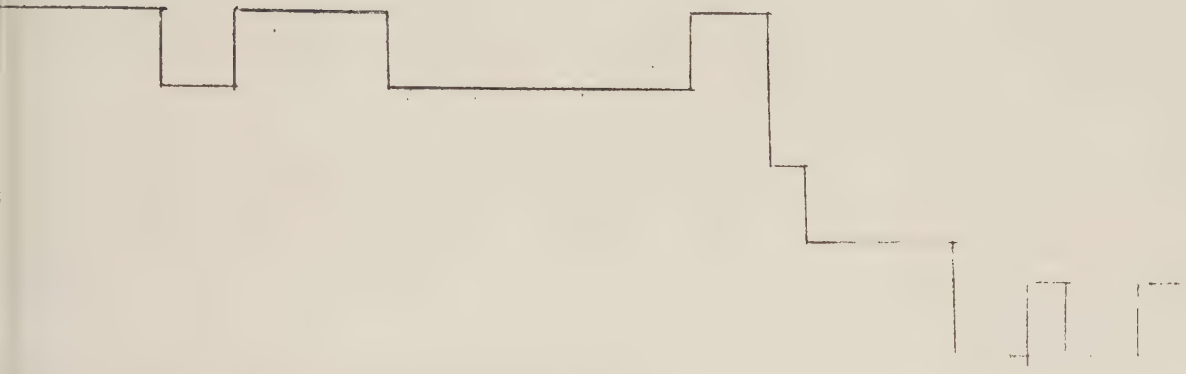


25 26 27 28 29 30 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27

gain

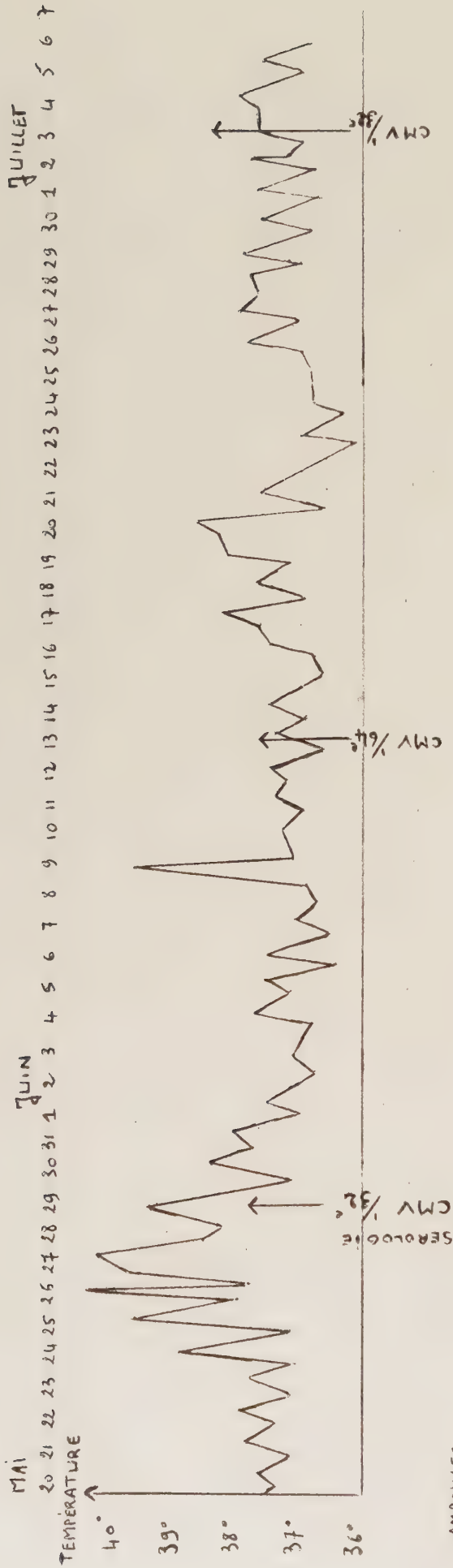
55

Isolament CNV
(wines)



M. FEL...

figure n° 3



AMPOULES

SAL

3 2 1 0

ENDOXYAN. mg/kg

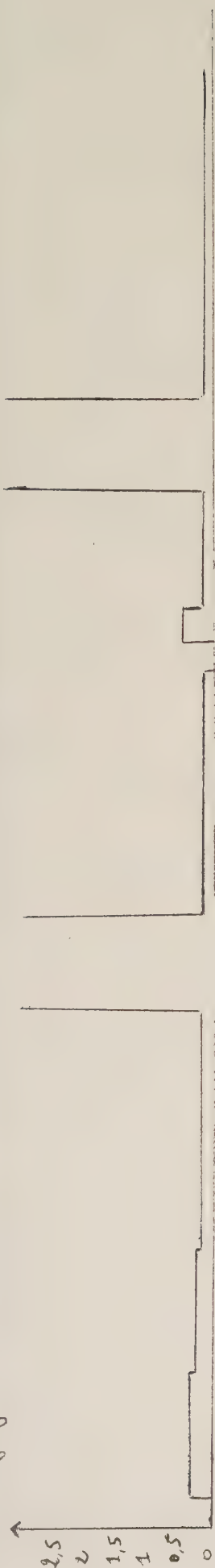
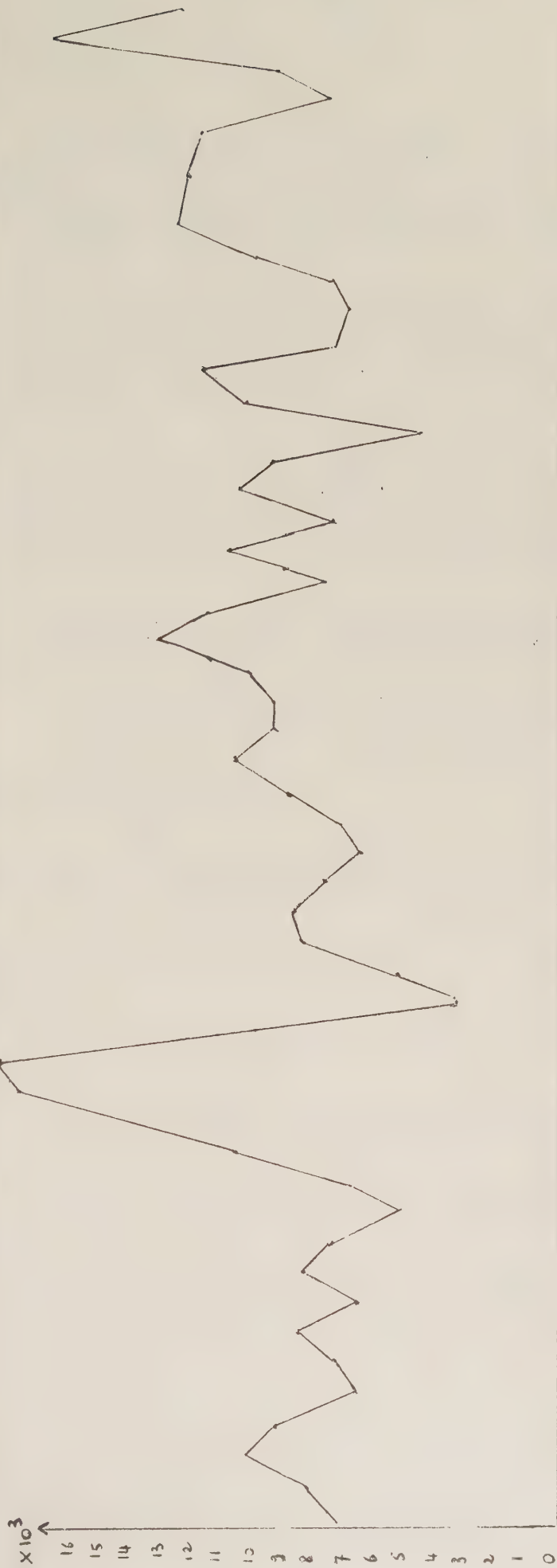
IMUREL mg/kg

3 2 1 0

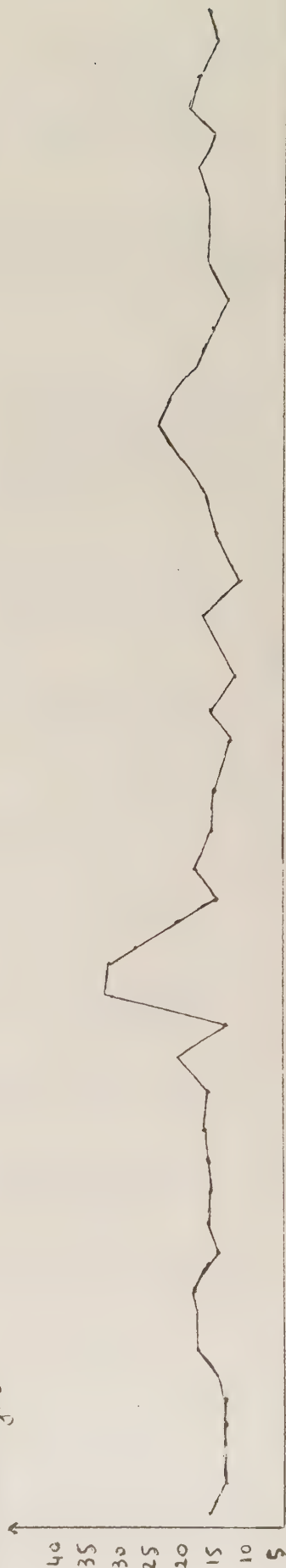
2 1,5 1 0,5 0

0

SOLUMEDROL mg/Kg

 $GB \times 10^3$ 

CREATININEMIE mg/l



Obs. : M. TIX... J.J., n° 151, greffé le 13.4.72 à partir d'un coma dépassé.

Maladie initiale : glomerulonéphrite subaiguë. Début des hémodyalyses : septembre 1971.

Les suites opératoires sont simples, jusqu'au 15 mai où une ascension de la créatinine fait instaurer un traitement anti-rejet. 4 jours plus tard, apparition de signes radiologiques sous la forme de deux images pom-melées, sans signe à l'auscultation.

Puis 4 jours après, apparaissent des épisodes fébriles à grandes oscillations. Il n'existe aucun signe de localisation ; s'instaure également une leucopénie. Les signes pulmonaires apparaissent plus tardivement (le 31 mai) : toux sèche d'abord, puis râles bronchiques qui s'accroissent, réalisant un tableau d'encombrement bronchique exsudatif, sans cyanose.

Le lendemain : arrêt cardiaque irrécupérable.
Dans les 8 heures qui ont précédé, malade anurique, et créatinine élevée.

Les différents examens pratiqués ont montré :

- l'absence de kyste de pneumocystis carini dans le sang et les crachats sur 3 prélèvements

- au myélogramme : moelle pauvre, nécrotique, avec formes altérées et présence de macrophages. Plasmocytose discrète.

- un électroencéphalogramme (EEG) du 30 mai ne montrait aucun signe de localisation.

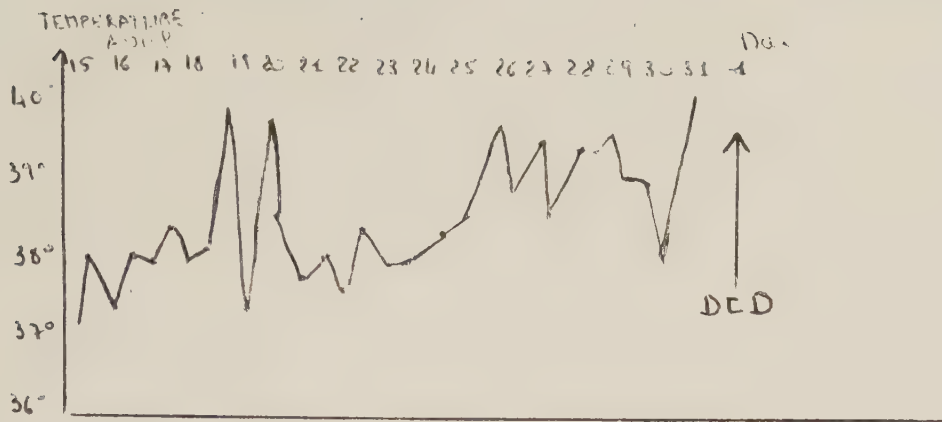
- enfin les gaz du sang mettaient en évidence un bloc alvéolo-capillaire.

- les différentes cultures (LCR, coprocultures, catheter sous-clavier, fistule, drains...) étaient négatives.

- les sérologies à CMV se sont toujours révélées négatives :
Ac inférieur au 1/8.

Le diagnostic d'infection à CMV est faite à l'autopsie où on met en évidence le cytomégalovirus.

Schéma n° 4



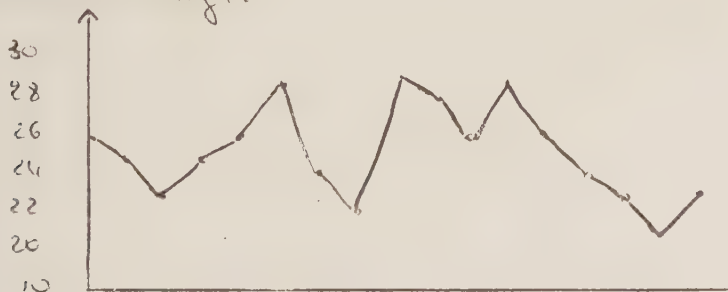
SOLUTIE DROL mg/Kg



INHUREL mg/Kg



CREATININE mg/l

GB x 10³

PREMIERE SERIE**TABLEAU IV (a) : LES INFECTIONS à C M V**

NOMS	ANCIENNETE DIALYSE	DATE DE LA GREFFE	DONNEUR	DELAI D'APPARITION	SAL
TIX ...	6 mois 1/2	12. 04. 72	C D		98 amp.
BUR ...	10 mois	23. 07. 73	C D	3 mois 1/2	48 amp.
GAU ...	2 mois 7 jours	17. 05. 72	frère (Id.)	4 mois	2 mois
FEL ...	1 an 1/2	30. 04. 73	C D	1 mois	16 amp.
PIC ...	3 ans 3 mois	16. 02. 74	C D	4 mois 1/2	11 amp.
DUF ...	2 mois	5. 02. 73	mère (1/2 Id.)	6 mois 1/2	2 mois 1/2
GAR ...	4 mois	13. 09. 71	soeur (Id.)	3 mois	113 amp.
GEW ...	2 mois	28. 02. 69	mère (1/2 Id.)	3 ans 5 mois	2 ans 1/2
VER ...	1 an 10 mois	16. 02. 73	C D	3 mois	39 amp.
PAR ...	2 mois	14. 09. 70	C D	3 ans 2 mois	8 mois
LAF ...	2 mois 1/2	08. 09. 67	soeur (1/2 Id.)	1 an 1/2	5 mois 1/2
SON ...	1 an 9 mois	19. 02. 73	frère (Id.)	7 mois 1/2	18 amp.
KEL ...	3 ans 1/2	11. 01. 73	C D	7 mois 1/2	3 mois
BIA ...	2 mois	17. 05. 68	père (1/2 Id.)	7 ans	2 ans 1/2
DEN ...	0	28. 02. 72	frère (1/2 Id.)	3 ans 4 mois	5 mois

Traitements corticoïdes à fortes doses	ASSOCIATIONS	INFECTIONS concomittentes	SIGNES CLINIQUES	DELAI d'apparition par rap- port à l'augmentation des anticorps	DEVENIR DU GREFFON
1	hépatite	0	symptomatologie pulmonaire (leucopenie)		décédé 2 mois 1/2 après transplantation
1	0	0	Rejet (R4) température (leucopenie)	1 mois 3 semaines	fonction rénale stable 2 mois après
0	herpes hépatite	0	angines (+ proteinurie massive)	1 mois	fonction rénale normale 1 jour
1	0	0	hépatite rejet - température (+ leucopenie)	5 jours	fonction rénale normale 3 m 1/2 après
5	0	0	rejet aigu sur fond de rejet chronique	3 jours	Reprise EER 1 mois après Transplantectomie 2 mois 1/2 après
4	0	0	rejet aigu sur fond de rejet chronique	3 jours	rejet chronique
1	hépatite (concomittente)	0	symptomatologie pulmonaire température	8 jours	fonction rénale toujours normale
6	0	0	rejet (+ leucopenie)	7 jours	fonction rénale stable 2 mois 1/2 après
2	herpes	septicémie à streptocoque viridans	rejet - température	6 jours	décédé 4 mois 3 sem. après
3	herpes	0	symptomatologie pulmonaire rejet - température	15 jours	reprise E E R 6 jours après - transplantecto- mie, puis décédé
1	0	infection à E. (hépatique)	symptomatologie pulmonaire rejet - température	3 jours	patient décédé 9 jours après
1	coxsackie	0	leucopenie isolée	15 jours	fonction rénale toujours normale
4	0	0	symptomatologie pulmonaire rejet	—	E E R 1 mois 1/2 après
1	rubéole	0	rejet	—	fonction rénale toujours normale
0	herpes	0	0 CMV dans l'entourage d'où sérologie	—	fonction rénale toujours normale

DEUXIEME SERIE

TABLEAU IV (b) : LES INFECTIONS A CMV

	Date transplantation	DONNEUR	Nbre traitements corticoïdes fortes doses	S A L	Délai apparition par rapport à la greffe
GRE ...	26. 03. 75	C D	1	0	21 jours
SEL ...	24. 01. 76	C D	2	32 amp.	1 mois 1/2
HAT ...	17. 04. 76	C D	3	25 amp.	1 mois 7 jours
SIN ...	21. 04. 76	C D	1	68 amp. 1/2	1 mois 1/2
COR ...	11. 05. 76	frère (1/2 Id.)	1	66	14 jours
SAB ...	26. 05. 76	C D	2	17	1 mois
GIB ...	07. 11. 74	C D	3	74	2 mois
PAL ...	09.12.74	soeur (Id.)	0	21	1 mois 1/2
COS ...	13. 01. 75	père	2	16	28 jours
CIV ...	24. 04. 75	C D	1	38	1 mois
BRI ...	16. 03. 76	C D	2	19	1 mois 1 sem.
AUG ...	19. 03. 76	C D	1	10	18 jours
CAD ...	27. 06. 76	C D	1	72	1 mois 1/2
GRI ...	04. 07. 76	C D	2	94	2 mois
CON ...	17. 07. 76	C D	3	49	1 mois 8 jours
MUS ...	17. 07. 76	C D	0	57	3 semaines
VIN ...	07. 01. 75	C D	5	58	1 an
QUE ...	19. 01. 76	frère (1/2 Id.)	1	21	1 mois 1/2
PEL ...	17. 09. 75	C D	1	75	4 mois
BOU ...	13. 09. 74	C D	4	0	3 mois 1/2
COG ...	16. 03. 75	C D	0	42	1 an

Manifestations cliniques	Délai par rapport à la montée d'anticorps	Associations	Infections concomittentes	Evolution du rein
Rejet (leucopenie)	14 jours avant	0	0	transplantectomie (1 mois)
Rejet (leucopenie)	4 jours avant	0	0	fonction normale normale (4 jours)
Rejet - température (leucopenie)	15 jours avant	herpes	0	transplantectomie (1 mois)
Rejet (leucopenie)	3 semaines avant	0	0	E E R (2 mois 1/2)
Rejet	même jour	0	0	—
Rejet - température (leucopenie)	15 jours avant	0	0	F R normale (7 jours)
Rejet - température	1 mois avant	coxsackie (concomittent)	septicémie A listeria monocytogène staph, enterobacter	décédé
Proteinurie persistante	—	0	0	toujours fonctionnel
Rejet (leucopenie)	3 jours avant	0	0	E E R (1mois 8 jours)
Rejet - température	même jour	herpes (concomittent)	0	fonction rénale normale (6 jours)
Rejet	6 jours avant	0	0	fonction rénale normale (3semaines)
Rejet	11 jours avant	0	0	fonction rénale normale (3 semaines)
Température (leucopenie)	7 jours avant	0	0	rein toujours fonctionnel
Rejet - hépatite (leucopenie)	15 jours avant	herpes (concomittent)	0	fonction rénale normale (6 jours)
Rejet - température	4 jours avant	herpes (concomittent)	0	fonction rénale stable (11 jours)
leucopenie isolée	12 jours avant	0	0	rein toujours fonctionnel
Rejet	8 jours avant	herpes	0	rejet chronique
Rejet - température	11 jours avant	herpes (concomittent)	0	fonction rénale stable (1 mois)
Rejet (R 1)	3 semaines avant	herpes	0	fonction rénale normale (7 jours)
Rejet (R3)	5 jours avant	herpes	0	E E R (3mois)
Température - ictère	2 mois	0	0	rein toujours fonctionnel

LES VERRUES

Virus oncogène à DNA, du groupe des papillomes, ce virus, bien que mal connu, occupe cependant une place non négligeable dans les infections chez les transplantés rénaux.

Au cinquième rang des infections, sa fréquence, 6 %, est relativement importante, mais en fait certainement sous-estimée. Nous devons en effet nous baser sur les 14 cas de verrues étudiées dans la thèse de Mme CENCIG (1975), sur un groupe de 50 patients sélectionnés (fréquence estimée à 26 %).

Le délai d'apparition après la greffe est difficile à préciser, les patients n'y ayant pas prêté attention. Cependant dans la majorité des cas, il est supérieur à 3 ans ; chez 3 patients seulement ils ont été signalés quelques mois après leur greffe.

Ce qui est caractéristique, c'est leur importance quantitative : 6 malades en avaient un nombre supérieur à 6 et parmi les 2 sujets présentant des verrues avant leur greffe, l'un a noté la récurrence plus rapide de sa verrue après la greffe, l'autre a remarqué une nette augmentation du volume de sa verrue sous azathioprine. Il ne s'agit là en fait que d'une appréciation subjective.

L'évolution de ces verrues est particulière chez les greffés. Cette particularité tient dans leur facilité de récurrence après destruction. Seuls 2 malades ont présenté un début de régression spontanée sous traitement immunosuppresseur.

Le siège de ces verrues est essentiellement le dos des mains et les doigts. Une patiente a présenté des verrues sous-unguéales au niveau des deux pouces. L'association avec une verrue plantaire et une verrue molle a aussi été notée.

Nous retiendrons également la fréquence des associations virales : 5 patients ont présenté une autre infection virale, ainsi nous avons observé : 2 associations avec un zona ; une avec un herpès ; et 2 avec un zona et un herpès.

TABLEAU V : LES VERRUES

NOMS	ANCIENNETE DE LA DIALYSE	DONNEUR	DATE DE LA GREFFE	REJETS AVANT	SAL
BOUR ...	1 an 9 mois	père	18. 01. 71	0	
PON ...	1 an 5 mois	C D	09. 03. 72	2	1 an
MAN ...	6 mois	soeur	22. 06. 70	3	3 mois
VAL ...	1 an 11 mois	père	07. 01. 70	0	8 mois
GAB ...	1 an 4 mois	C D	03. 11. 69	2	2 ans
MER ...	1 mois	père	04. 11. 66	3	
MOU ...	8 mois	C D	08. 02. 71	2	
BRO ...	1 mois	père	21. 04. 67	1	3 ans
BRI ...	7 mois	C D	17. 02. 70	2	2 ans
GUE ...	6 mois	frère	20. 04. 71	1	
BER ...	4 mois	soeur	06. 04. 70	0	6 mois
NAR ...	1 an 6 mois	C D	04. 09. 73	1	
HEN ...	1 an	C D	01. 08. 67	1	
TAR ...	2 ans 4 mois	C D	17. 10. 72	1	2 mois

DELAI D'APPARITION après la greffe	SIEGE	EVOLUTION	ASSOCIATIONS
	mains	récidive	
	main droite		
	mains		
	mains + verrue plantaire		
3 ans	mains + verrue molle		zona
	mains		zona
	main gauche, existait avant greffe	récidive	
2 ans	mains	récidive	
4 ans	mains (sous unguéales)	récidive	herpes - zona
4 ans	mains		
	mains		herpes
	mains		
	main ; existait avant greffe	a augmenté de volume sous Arathiopine	herpes - zona
	index gauche		

LES INFECTIONS A MYXOVIRUS

Certains virus n'ont été responsables que de quelques infections isolées, telles une rougeole et une rubéole.

Du groupe des mixovirus, ces virus sont responsables d'un syndrome éruptif ; l'éruption constituant le symptôme majeur de la maladie. Il s'agit d'un exanthème généralisé, constitué d'éléments maculo-papuleux. La durée de l'éruption est courte, en moyenne 3-4 jours. La guérison est de règle. L'évolution bénigne le plus souvent peut cependant se compliquer. Et parmi les complications dues au virus rubéoleux figurent le purpura, les arthralgies mais aussi les encéphalites.

Le virus rougeoleux, quant à lui, est surtout responsable de complications broncho-pulmonaires et aussi d'encéphalites.

Ces complications sont cependant rares ; et chez nos deux patients nous n'avons observé aucune complication : dans les deux cas l'évolution a été bénigne.

1) Le diagnostic de ROUGEOLE a été fait chez un enfant présentant un syndrome néphrotique congénital (BAT... E., n° 221). Cet enfant de 2 ans 1/2 a été greffé le 5 avril 1975 avec un rein de sujet en coma dépassé. Les suites ont été simples ; 1 rejet 1 mois après la greffe a bien régressé sous traitement corticoïde à fortes doses. Dans les mois qui ont précédé l'infection virale, cet enfant était soumis à une thérapeutique immunodépressive avec Imurel 2,5 mg/kg/j et Cortancyl 0,5 mg/kg/j.

L'éruption morbilliforme est survenue fin octobre 75, soit 6 mois 1/2 après la greffe. Cette éruption s'est étendue au tronc et aux membres inférieurs, éruption franche avec température à 38°5 qui a régressé en un jour ; mais sans aucun signe respiratoire, ORL ou neurologique. Elle a pris un caractère purpurique mais à aucun moment n'a eu de conséquence sur le greffon : pas de signes locaux ni de modification biologique. L'évolution a été simple en 8 jours sous Cortancyl et Imurel à des doses identiques à celles avant l'infection.

Sur le plan biologique, la fonction rénale n'a jamais été altérée et on n'a pas noté de leucopénie. Une sérologie a confirmé le diagnostic avec une montée des anticorps au 1/640e, sans modifications des autres sérologies.

Actuellement, 1 an après la greffe, le rein est toujours fonctionnel.

2) Le deuxième cas est un cas de RUBEOLE chez un sujet de 31 ans (BIA..., n° 31), greffé en mai 68 avec un rein de son père donc HLA 1/2 identique. La néphropathie initiale était une glomérulonéphrite post-angineuse. Ce malade a été pris en hémodialyse 2 mois avant la greffe. Il a reçu des GAL pendant 2 ans 1/2 et, avant son infection virale, n'avait jamais présenté de crise de rejet.

La rubéole est apparue en mai 75, soit 7 ans après la greffe, et a pris une forme éruptive simple pendant 48 heures, sans température. Une détérioration de la fonction rénale est apparue dans les 8 jours qui ont suivi une ascension rapide de la créatinine de 16 mg à 36 pour atteindre 50 mg 3 semaines après, nécessitant donc un traitement anti-rejet avec dose flash de 3 mg/kg, 2 mg/kg puis 1 mg/kg.

Avant l'éruption ce patient était soumis à un traitement immunodépresseur faible : 0,5 mg/kg d'Imurel et 0,075 mg/kg de Cortancyl.

8 jours après le début du traitement anti-rejet, la créatinine était à nouveau à 26 mg.

Au cours de l'évolution on n'a jamais noté de signes au niveau du greffon.

Une sérologie pratiquée a montré une augmentation du titre des anticorps au 1/160e au moment du rejet, soit 15 jours après l'éruption, et 1/80e 10 jours plus tard. Parallèlement on notait une augmentation des anticorps CMV au 1/16e, puis au 1/32e.

LES ENTEROVIRUS

Les entérovirus forment un groupe important comprenant les virus poliomyélitiques, coxsackie et Echo.

Ces virus se développent avec prédilection dans le tube digestif.

Une infection à entérovirus a été diagnostiquée chez 7 de nos patients avec une fréquence plus grande pour les coxsackies-virus. 5 transplantés ont en effet présenté une infection à Coxsackie B ; nous avons mis en évidence une infection à poliovirus. Enfin un patient a présenté une ascension globale des anticorps anti-coxsackies évoquant une infection à entérovirus.

A) Infection à poliovirus

Ce diagnostic a été fait chez un patient soumis au rein artificiel depuis 2 ans et greffé en mai 75 à partir d'un rein de coma dépassé (PER... P., n° 223).

La maladie initiale était une glomerulonéphrite chronique post-angineuse avec HTA maligne. Les suites de la greffe ont été marquées par des troubles de la fonction rénale nécessitant des hémodialyses. Secondairement est apparue une hématurie, et, sur le plan hématologique, une thrombopénie sans leucopénie, conduisant à l'arrêt du SAL. Ce patient présentait également des phlyctènes d'aspect nécrotique et une "cellulite" sous-cutanée.

Une amélioration de l'état général se produit 15 jours après la greffe. Mais réapparition rapide d'un état fébrile à 38°-39°, persistant malgré l'antibiothérapie. Un premier traitement anti-rejet est efficace, mais une nouvelle détérioration de l'état général fait pratiquer une transplantectomie 1 mois 1/2 après la greffe.

Cependant le problème infectieux persiste et l'état général s'aggrave avec apparition d'un épisode convulsif, chute tensionnelle, délire. L'examen neurologique post-critique est normal, le fond d'oeil normal et la ponction lombaire eau de roche.

Parallèlement s'installe une aplasie médullaire avec 700 GB. Une semaine plus tard, le patient présente une crise d'épilepsie et dans les suites une diarrhée. Un coma s'installe et le malade décède 2 mois après sa transplantation.

Les bilans sérologiques pratiqués se sont révélés négatifs mais un poliovirus type II a été isolé dans le liquide céphalorachidien (LCR) le 23/4/76. Nous n'avons pas retrouvé de résultats sérologiques concernant ce virus.

B) Une infection à ENTEROVIRUS, avec augmentation globale du taux des anticorps anti-coxsackies, a été diagnostiquée chez un patient greffé le 21/9/75 avec un rein de coma dépassé (PON... J.P., n° 233). Les suites immédiates ont été marquées par une nécrose tubulaire aiguë importante avec oligoanurie pendant 4 jours, puis reprise de la diurèse sous lasilix. Une séance d'EER ayant été nécessaire le 25/9.

Mais le 2/10, chute de la diurèse, sans prise de poids, ni hypertension, alors que urée et créatinine diminuent lentement. Après une tentative de recharge en sel, poussée hypertensive avec oedème aigu pulmonaire (OAP) nécessitant une nouvelle EER.

Le lendemain oligurie avec température à 39°, malaise général céphalées, arthralgies. Le greffon n'est pas douloureux et non augmenté de volume. La créatinine avait augmenté peu avant l'épuration. Un traitement anti-rejet est alors institué.

Le 15/10, soit 12 jours plus tard, nouvel épisode de rejet et secondairement réascension thermique avec température à 40°, frissons, arthralgies, survenus avant même le SAL. Cette hyperthermie persiste à 39° avec splénomégalie et épisode diarrhéique ; cette aggravation importante conduisant à la transplantectomie le 26/10/75, un mois après la greffe.

Durant cette période tous les prélèvements bactériologiques étaient stériles.

Les bilans sérologiques du 22/9, 8/10 et 20/10 étaient normaux sans élévation du taux des anticorps. Mais le bilan du 3/11 montre une élévation des anticorps anti-coxsackies, évoquant une affection récente à entérovirus.

Sur le plan biologique on notait une élévation de la créatinine et de l'urée sanguine, une leucopénie atteignant 2.300 GB le 19. Le taux de plaquettes était normal.

Toutes les hémocultures étaient stériles.

L'évolution progressive s'est faite vers l'aggravation puis le décès du patient.

C) Beaucoup plus fréquentes sont les infections à virus Coxsack B, dont le diagnostic a été le plus souvent rétrospectif, basé sur l'élévation du titre des anticorps neutralisants, les tentatives d'isolement trop tardives et non systématiques étaient restées négatives.

Nous citerons 5 observations de patients, ayant présenté une telle infection.

Obs. 1 : Madame E... M..., 24 ans, n° 134, atteinte de glomerulonéphrite subaiguë intercapillaire, est traitée par transplantation d'un rein de coma dépassé le 20/12/71.

En décembre 1972, on découvre une tuberculose pulmonaire bacillifère ; à cette époque un examen sérologique systématique révèle une augmentation des anticorps anti-coxsackies B 4 au 1/512e puis au 1/1024e suivie d'une décroissance sans modification des titres d'anticorps contre les autres entérovirus. Le 15/2/73 survient un rejet aigu tardif (créatinine plasmatique 107 mg/l) sans signe clinique. Sous traitement corticoïde, la fonction rénale s'améliore lentement (créatinine plasmatique 35 mg/l) puis se détériore progressivement jusqu'à la reprise en hémodialyse en juin 1975. Une biopsie rénale faite au moment du rejet montrait un oedème interstitiel considérable avec infiltration cellulaire comportant des éosinophiles.

Obs. 2 : Monsieur S... M..., n° 171, 25 ans, glomerulonéphrite post-streptococcique, est greffé le 19/2/73, avec un rein de son frère HLA identique. La fonction du transplant est d'emblée excellente et stable jusqu'en juillet 73 où le malade présente pendant 15 jours une fièvre (38°5) avec céphalées, arthralgies, myalgies, sans trouble digestif, ni méningé. Le titre des anticorps anti-coxsackie B 4 s'élève du 1/256e le 23/7 au 1/2048e le 21/8 puis 1/16384 le 1/10 et diminue ensuite lentement. Pendant l'épisode fébrile, la créatinine plasmatique s'élève à trois reprises de 12 à 20 mg/l. Actuellement la fonction du transplant est parfaite.

Obs. 3 : Madame L... L..., n° 203, 39 ans, néphropathie interstitielle sans reflux vésico-urétéral, est transplantée le 28.10.74 avec un rein de CD. Alors que la fonction rénale était normale, survient le 8.11.74 une hypoplasie médullaire avec pancytopenie (1100 leucocytes/mm³, 12.000 plaquettes/mm³) qui se prolonge pendant 3 semaines et oblige à interrompre le traitement par azathioprine et globulines antilymphocytaires. Trois jours plus tard apparaît une température à 40°, puis pneumopathie bilatérale de type interstitiel avec hypoxie sévère nécessitant une assistance respiratoire pendant trois jours. On observe ensuite une diarrhée, une hémorragie méningée et une péricardite. Toutes les recherches d'infections bactériennes, virales, mycosiques ou parasitaires demeurent négatives à l'exception d'une élévation des anticorps anti-coxsackie B 3 de 1/512e le 13.11 à 1/8000e le 6/12, 1/16000 le 6/1/75 puis à nouveau 1/512 le 12/3/75. La dégradation parallèle de la fonction rénale oblige à une reprise des hémodialyses. Actuellement l'état général est excellent et il n'y a pas de séquelles pulmonaires.

Obs. 4 : Mademoiselle G... M..., n° 204, 27 ans, présente un diabète insulino-prive avec insuffisance rénale rapidement évolutive par glomerulohyalinose. Elle est traitée par transplantation d'un rein de CD le

7.11.74. Après deux crises de rejet au 7^e et au 25^e jour, survient une fièvre au long cours sans signe clinique d'accompagnement. Les anticorps anti-coxsackie B 3 s'élèvent de 1/512e le 6.1.75 à 1/2048e le 14.2.75. L'évolution ultérieure est compliquée de septicémie à *Listeria monocytogènes* (fin janvier), staphylocoque (mars) puis enterobacter conduisant au décès le 7.4.75.

Obs. 5 : Madame CH... M..., n° 231, 25 ans, pyélonophrite avec reflux vésico-urétéral, est greffée le 23.6.75 avec un rein de son frère HLA identique. Au deuxième jour de la greffe, apparition d'une hyperthermie à 39° pendant 3 jours, point de côté thoracique gauche sans caractère précis, et tachycardie sans signes locaux de phlébite. Sur le plan rénal diminution de la diurèse mais rapidement réversible.

Progressivement la fonction rénale s'améliore, la créatinine plasmatique se normalise (10 mg le 8.7) et la patiente quitte le service 3 semaines après la greffe. Mais 15 jours après sa sortie, réhospitalisation pour crise de rejet : la créatininémie s'élève de 10 mg à 23 mg/l. Cet épisode réagit bien au traitement corticoïde.

Le titre des anticorps s'élève du 1/32 au 1/256 puis diminue ensuite à 1/128e. Un prélèvement de bouche pratiqué pendant l'épisode fébrile révèle la présence d'un virus du groupe Coxsackie B 4. Actuellement la fonction du transplant est excellente.

LES HEPATITES VIRALES

1) Généralités

Les atteintes hépatiques sont relativement fréquentes chez les malades ayant bénéficié d'une transplantation rénale, de même que chez les hémodialisés chroniques (LAGRANGE, 1971).

Le tableau clinique peut être du type habituel, mais les formes anictériques avec augmentation modérée et persistance des transaminases sont d'observation courante.

Un certain nombre de sujets présente un antigène australia positif avant la transplantation, ce qui ne constitue pas une contre-indication à celle-ci. Chez les transplantés la présence de cet antigène paraît liée au nombre des transfusions et des dialyses et il y a chez ces malades une relation entre la présence de l'antigène et une hépatite le plus souvent anictérique (LESKI, 1971).

Pendant longtemps les malades transplantés conservent l'antigène, ce qui paraît résulter de leur état de déficience immunitaire.

Dans notre série, 4 patients sur 20 seulement ont eu une négativation de leur sérologie après greffe. Leur groupe HLA était le suivant :

- A2 - W 19 - W 10
- HLA 1 - 10 - 5 - 8
- A 2 - A 3 - B W 15
- HLA 2 - 9 - 5

2) Conditions de diagnostic

La survenue d'un ictère est d'interprétation difficile du fait du traitement immunodépresseur, en particulier l'Imuran auquel sont soumis ces patients. En effet de nombreuses observations permettent de penser que l'Imuran peut créer une cholestase (BARBANEL, 1975). Un diagnostic d'hépatite virale est donc certain dans les cas où la recherche de l'antigène Australia antérieurement négative est positive.

Ainsi dans notre étude 20 patients ont eu une positivation de l'antigène Australia (Ag Au) après transplantation, 16 conservent l'antigène dans leur sérum.

Les statistiques portant sur 1 an (37 greffés) montrent un Ag Au positif avant greffe chez 33 % des sujets, 64 % n'ayant jamais eu de sérologie

positive. On constate une différence assez significative avec les pourcentages notés dans la série de KREIS et portant sur 319 transplantés : 50 % des sujets étant porteurs chroniques de l'Ag HBs.

3) Manifestations cliniques

L'atteinte hépatique virale est le plus souvent inapparente, la seule manifestation est biologique, se traduisant par une ascension des transaminases (SGPT). En effet l'hépatite ictérogène franche est rare et les altérations sont le plus souvent dépistées à l'occasion d'examens systématiques. Chez 13 de nos patients, la cytolyse a donc été la seule traduction de la maladie. Une symptomatologie clinique et biologique n'a été observée que chez 5 transplantés, soit le quart. Il s'est alors agi de manifestations habituelles d'hépatite avec état nauséux, asthénien anorexie, subictère et dans 2 cas hépatomégalie discrète (1 à 2 travers de doigt). L'ictère a rapidement régressé en 2-3 jours. Deux de nos patients ont toujours eu des transaminases normales.

4) Circonstances d'apparition

Tous nos patients sauf deux, étaient hémodialysés avant la greffe dans des délais allant de 1 mois à 1 an. La date de positivation de l'Antigène après transplantation est variable :

0 à 1 mois °	:	3	-	16 %
1 à 3 mois	:	3	-	16 %
3 à 6 mois	:	2	-	10 %
9 à 12 mois	:	6	-	31 %
12 à 15 mois	:	1	-	5 %
1 an 1/2	:	1	-	5 %
2 ans	:	1	-	5 %
supérieur à 2 ans	:	2	-	10 %

Donc pour 70 % d'entre eux l'Ag Au s'est positivé dans la première année qui a suivi la transplantation. Dans un seul cas nous avons retenu le diagnostic d'hépatite en l'absence de positivation de l'Antigène HBs, chez un patient qui a présenté une hépatite chronique persistante évoluant même après l'arrêt de l'azathioprine, faisant éliminer la cytolyse d'origine médicamenteuse.

Les donneurs étaient des donneurs HLA identiques dans 40 % des cas ; dans 25 % des cas, des donneurs HLA 1/2 identiques et 35 % des reins de coma dépassé.

5) Associations

L'atteinte hépatique virale a été isolée chez 10 patients, 10 autres ont présenté une autre infection virale. Nous avons noté : 3 zonas ; 3 herpès ; 2 CMV ; 1 malade a présenté l'association : herpès, CMV et un autre : herpès, zona, verrues.

6) Evolution

L'évolution hépatique est variable : 5 greffés présentent toujours des transaminases élevées ou subnormales ; 1 patient est décédé dans le mois qui a suivi la greffe et 2 malades ont toujours eu des transaminases normales, la découverte de l'Ag HBs a été faite au cours d'un examen systématique. Pour les autres patients, nous pouvons ainsi schématiser l'évolution :

Date de normalisation des transaminases par rapport à la date de positivité de l'Ag HBs	Nombre de patients
0 à 6 mois	2
6 à 12 mois	4
12 à 18 mois	2
18 mois à 2 ans	2
2 ans à 3 ans	2

7) Cas clinique

Nous prendrons pour exemple le cas d'un patient greffé le 30 mai 1969 à partir d'un rein de sa soeur (HLA 1/2 identique) (POT... R..., n° 58). Il avait été pris en hémodialyse 5 mois auparavant pour glomérulonéphrite aiguë ayant évolué vers l'insuffisance rénale chronique. 5 mois après la greffe, il présente une élévation des transaminases avec subictère, mais sans hépatomégalie. La recherche de l'Ag Au est alors négative. On observe des variations importantes des transaminases jusqu'en 1971 où l'Ag Au est positif. L'évolution se fait alors vers l'hépatite chronique, le greffon restant toujours fonctionnel.

EVOLUTION DES TRANSAMINASES

M. POT --- R ---

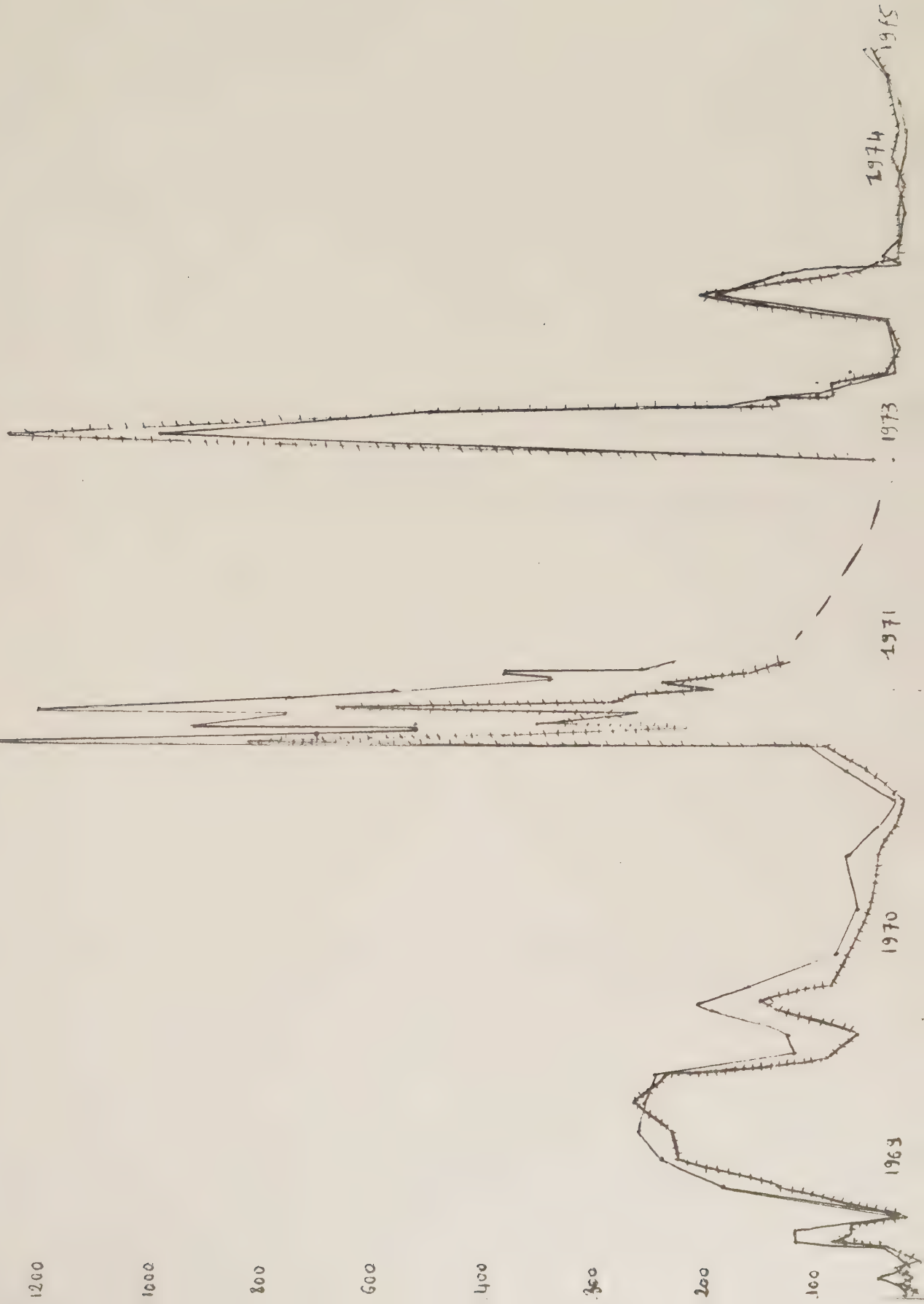
SGPT
OT

TABLEAU VI : LES HEPATITES

NOMS	Ancienneté Dialyse	DATE de la transplantation	DONNEUR	ASSOCIATIONS
GU ...	7 mois	21. 09. 70	frère (Id.)	Zona
BE ...	5 mois	15. 03. 71	soeur (1/2 Id.)	0
CU ...	1 mois	24. 03. 71	C D	Herpes
VE ...	0	24. 01. 74	soeur (Id.)	0
ST ...	10 mois	16. 03. 70	père (1/2 Id.)	Zona
SIM ...	4 mois 1/2	25. 08. 69	C D	0
BRE ...	6 mois 1/2	11. 10. 71	soeur (Id.)	0
CU ...	4 mois	21. 04. 70	C D	0
TI ...	6 mois 1/2	12. 04. 72	C D	C M V
BA ...	0	29. 01. 73	mère (1/2 Id.)	0
PO ...	3 mois	30. 05. 69	soeur (1/2 Id.)	0
GAU ...	2 mois	17. 05. 72	frère (Id.)	C M V Herpes
AS ...	4 mois 1/2	15. 11. 71	frère (Id.)	0
ROM ...	6 mois	31. 08. 70	frère (Id.)	Zona
RON ...	2 mois	09. 03. 68	mari	Herpes
SIC ...	3 mois	13. 10. 70	C D	0
TO ...	6 mois	11. 11. 68	C D	0
GAR ...	1 an 2 mois	13. 09. 71	soeur (Id.)	C M V
MAR ...	4 mois	05. 06. 70	mère (1/2 Id.)	Herpes
BRI ...	7 mois	12. 02. 70	C D	Verrues - Herpes Zona

DATE AG HBS positif	DELAI APRES transplantation	CIRCONSTANCES D'APPARITION	EVOLUTION
10. 09. 71	1 an	↑ transaminases	normalisation transaminases
28. 01. 72	9 mois	↑ transaminases	normalisation —
13. 04. 71	20 jours	↑ transaminases	transaminases subnormales
07. 06. 74	4 mois 1/2	↑ transaminases	normalisation
09. 03. 72	2 ans	↑ transaminases	transaminases subnormales
09. 02. 70 — en nov. 70	5 mois 1/2 9 mois	↑ transaminases s. d'hépatite	normalisation
05. 11. 71	3 sem.	↑ transaminases s. d'hépatite	normalisation
—	—	↑ transaminases	transaminases oscillantes
17. 04. 72	5 jours	↑ transaminases	décédé
08. 01. 74	1 an	↑ transaminases	transaminases subnormales
18. 01. 71	1 an 8 mois	↑ transaminases	transaminases subnormales
22. 08. 72 — 29. 01. 73	3 mois 5 mois	↑ transaminases s. d'hépatite	normalisation
14. 02. 72 — 27. 03. 72	3 mois 1 mois 1/2	↑ transaminases s. d'hépatite	normalisation
13. 09. 71	1 an 13 jours	↑ transaminases	normalisation
13. 01. 72	3 ans 10 mois	bilan systématique	normales
10. 12. 71	1 an 2 mois	↑ transaminases	normalisation
06. 08. 71	2 ans 9 mois	↑ transaminases s. d'hépatite	normalisation
15. 12. 71 — 04. 01. 73	3 mois 2 ans	↑ transaminases	normalisation
02. 08. 71	1 an 2 mois	↑ transaminases	normalisation
01. 71	11 mois	bilan systématique	toujours normales

DISCUSSION

Les complications infectieuses sont fréquentes au cours des transplantations rénales (FABIANI, 1970 ; HILL, 1964-1967 ; KÜSS, 1971 ; LESKI, 1969 ; NAKAMOTO, 1967 ; RIFKIND, 1964 ; STRAFFON, 1968) et parmi elles, les infections virales occupent une place importante (LEGRAIN, 1973 ; SCHMIDT, 1975) : 68,3 % des infections pour SCHMIDT (SCHMIDT, 1975).

Différents virus sont à l'origine de complications infectieuses à expressions diverses, essentiellement hépatique et pulmonaire. Deux groupes de virus sont le plus souvent en cause : celui de l'hépatite et le groupe des herpes-virus (LAGRANGE, 1973 (a)).

LES HERPES-VIRUS

La prédominance des infections à herpes-virus est incontestable : 87 % des infections virales pour LOPEZ SIMMONS (LOPEZ, 1974 ; SIMMONS, 1973). Cette fréquence est variable pour un même groupe, selon le virus et selon les auteurs.

I - L'HERPES SIMPLEX (HSV)

Dans notre série 36 patients, soit 15,6 % des transplantés, ont présenté une infection herpétique. Ce taux atteint 54 % dans la série de KORSAGER (KORSAGER, 1975), 24,6 % dans celle de LOPEZ (LOPEZ, 1974), et 13,3 % dans la série de LAGRANGE (LAGRANGE, 1973 (a)). Ces variations peuvent s'expliquer par les conditions de diagnostic de cette infection. Dans le groupe de KORSAGER (KORSAGER, 1975) la statistique porte sur 37 patients, suivis régulièrement et sélectionnés parmi 54 greffés, alors que dans notre série, il s'agit d'une étude rétrospective.

Les localisations labiales et buccales prédominent, les atteintes cornéennes sont plus rares : un cas dans notre série, 3 dans la série de KORSAGER. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de cas d'encéphalite herpétique.

Une positivation de la sérologie a été mise en évidence chez 9 de nos patients. Des variations du taux des anticorps pouvant exister isolément, en l'absence de signes cliniques (KORSAGER, 1975 ; HURAUX, 1972). Cependant pour LAGRANGE (LAGRANGE, 1973 b), l'association des signes cliniques et biologiques a été notée chez tous ses patients.

L'interprétation sérologique doit toutefois être rigoureuse. En effet des anticorps anti-herpétiques sont régulièrement mis en évidence dans une population normale aux U.S.A. et en Grande-Bretagne (SMITH, 1967), d'où la difficulté de définir des critères précis de sélection de cette virose.

Certains auteurs ont également noté l'existence de lésions herpétiques avant même la greffe avec récurrence après transplantation, la corrélation entre les deux n'étant pas négligeable ; la réactivation d'un virus serait favorisée par la thérapeutique immunodépressive (HURAUX, 1972 ; KORSAGER, 1975 ; RUFFAULT, 1975). Ainsi une infection chronique pré-existante se développerait activement sous l'action des immunodépresseurs.

RUFFAULT (RUFFAULT, 1975) a montré que chez les patients présentant des anticorps anti-herpétiques avant transplantation, dans la moitié des cas, on constate une augmentation des titres des anticorps dans les mois qui suivent la greffe, sans qu'il y ait de relation directe entre cette augmentation et l'apparition d'un herpès clinique, chacun pouvant exister isolément. Toutefois les tests sérologiques pratiqués avant la transplantation per-

mettraient de prévoir si un herpès clinique a des chances ou non de se développer après transplantation.

Les atteintes herpétiques surviennent le plus souvent au cours de la première année (KORSAGER, 1975) ; la durée d'évolution étant plus longue que chez le sujet normal (8 jours) : 15 jours à 1 mois 1/2 dans notre série ; pouvant être supérieure à 1 an pour KORSAGER, alors que LAGRANGE (LAGRANGE, 1973 b) constate une disparition des lésions dans des délais allant de 10 jours à 35 jours.

Les associations chez un même transplanté sont fréquemment retrouvées (LAGRANGE, 1973 b, SIMMONS, 1973).

Quel est le rôle de la thérapeutique dans la survenue de ces infections ?

Les immunodépresseurs interviendraient comme facteurs aggravant voire déclenchant l'infection (HILL, 1964 ; HURAUX, 1972 ; LAGRANGE, 1973 b).

Le mécanisme par lequel chaque immunodépresseur intervient pour un agent pathogène donné est mal connu, mais ils favoriseraient l'infection par la baisse des défenses immunitaires.

La réduction des doses d'immunodépresseurs permet en effet la cicatrisation dans le cas de lésions cutanées (ARORA, 1974).

L'infection herpétique est-elle un facteur défavorable pour le greffon ?

Dans notre série, pour 72,2 % des patients, l'infection herpétique n'a entraîné aucune détérioration de la fonction rénale dans le mois qui a suivi. Dans 3 cas seulement (obs. n° 190, 225, 229) l'herpès peut être considéré comme responsable de la dégradation de la fonction rénale. Le virus herpès ne constitue donc pas un élément péjoratif.

Un cas cependant a été rapporté d'infection disséminée à Herpes Simplex, avec fièvre, angine, ulcérations buccales et pharyngées, hépatite fulminante, thrombopénie et leucopénie ; le décès survenant par insuffisance hépatique, coagulopathie de consommation et hémorragie gastro-intestinale (ANURAS, 1976). Mais excepté quelques cas rares, pour de nombreux auteurs, l'herpes-virus simplex (HSV) n'est pas directement responsable de l'altération de la fonction rénale (BOSSEN, 1975 ; PIEN, 1973).

II - LE ZONA (HZV)

Autre virus du groupe Herpes, le zona est observé avec une fréquence un peu moins grande : 7,8 % de nos patients ont présenté une telle infection. Ce pourcentage est comparable à celui noté par RIFKIND (RIFKIND, 1966) : 8,2 %. La fréquence est moins importante dans la série de LAGRANGE (LAGRANGE, 1973 b) avec 3,6 %, alors que LOPEZ et SIMMONS (LOPEZ, 1974 ; SIMMONS, 1973) observent un zona chez 11,4 % de leurs patients. Comme pour l'infection herpétique les conditions de diagnostic expliquent ces différences.

RIFKIND (RIFKIND, 1966) souligne la fréquence des antécédents de varicelle chez ses patients. Mais un tel parallélisme ne peut être établi dans notre étude. Le délai d'apparition est de 2 mois à 7 ans dans notre série, de 12 jours à 1 an 1/2 chez RIFKIND.

L'évolution dans les deux séries est assez comparable. Aucune complication n'a été observée, neurologique, pulmonaire ou autre. Une de nos patientes a cependant présenté un syndrome méningé.

Le rôle de la thérapeutique dans l'apparition de cette virose est mal précisé. Les patients reçoivent tous des doses moyennes d'immunosuppresseurs. Dans un cas seulement, le zona est apparu dans les suites immédiates d'un traitement anti-rejet. Une relation entre l'irradiation locale et l'extension du zona a été constatée (RIFKIND, 1966). Dans notre étude seuls 2 patients reçurent une irradiation devant l'importance des phénomènes douloureux, mais nous n'avons pas noté d'extension du zona.

Un point cependant est à noter, c'est la relation existant entre les GAL et le zona, qui, chez 3 patients, est apparu au point d'injection du SAL.

III - LE CYTOMEGALOVIRUS (CMV)

1) L'infection à CMV s'observe avec une grande fréquence chez les transplantés (LOPEZ, 1974 ; ANDERSEN, 1969).

77 % dans la série de LOPEZ (LOPEZ, 1974)

66 % dans la série de HO (HO, 1975)

37,5 % dans la série de LAGRANGE (LAGRANGE, 1973 b)

45,6 % dans notre série.

Pour PARK (PARK, 1967) et RIFKIND (RIFKIND, 1965), le cytomegalovirus est présent chez 50 % des malades autopsiés. Les différences dans ces pourcentages tiennent probablement au manque de standardisation des dosages d'anticorps.

2) Le diagnostic entre une primo-infection et une réactivation est difficile dans la mesure où il repose sur les dosages d'anticorps. Nous avons admis que la présence du virus dans l'organisme s'accompagnait d'un taux d'anticorps au moins égal à $1/8$. En fonction de ces critères, 39,2 % des patients présentèrent une primo-infection, alors que 8 patients sur 15 ayant eu un taux d'anticorps élevé au moment de la greffe présentèrent une réactivation (53,3 %). Dans sa série, LOPEZ (LOPEZ, 1974) note 29 primo-infections à CMV sur 47, soit 61 %, et 31 % de réactivation.

En fait chez des sujets normaux, l'infection asymptomatique est fréquente et on constate une augmentation des porteurs d'anticorps en fonction de l'âge et selon le lieu géographique. En France 48 % des sujets entre 15 et 39 ans, et 60 % des sujets de plus de 40 ans sont porteurs d'anticorps (JEDDI, 1971, CALAMY, 1974). En revanche peu de sujets normaux excrètent le virus dans les urines (JEDDI, 1971, CALAMY, 1974). Dans notre série 18 % des sujets transplantés ayant présenté une primo-infection et 37,5 % de ceux qui ont présenté une réactivation sont excréteurs de CMV.

Les critères de diagnostic de primo-infection sont cependant discutables. Nous avons noté 12 patients dont le taux d'anticorps anti-CMV était inférieur au $1/4$ dans les 8 jours suivant la greffe et 15 avaient un taux inférieur au $1/8$.

6 patients sur 12 ayant un taux d'Ac inférieur au $1/4$ et 4 sur 15 ayant un taux d'Ac inférieur au $1/8$ présentèrent une infection à CMV.

2 patients ayant un taux d'Ac anti-CMV au $1/8$ dans les 8 jours suivant la greffe ont eu ensuite une négativation de leur sérologie avec un taux d'Ac inférieur au $1/8$.

Plusieurs facteurs peuvent intervenir dans la survenue de l'infection.

- Le greffon. De nombreux auteurs ont évoqué la possibilité de transmission du CMV par le rein transplanté (ARMSTRONG, 1971) et ont montré qu'il existe une relation entre la survenue de l'infection et la séropositivité chez le donneur, surtout quand le receveur était négatif (HO, 1975 ; BETTS, 1975).

- Autre facteur de transmission : les transfusions sanguines. Dans notre série, il ne semble pas y avoir de relation directe entre le nombre de transfusions et l'infection à cytomegalovirus : 57,1 % des patients ayant des anticorps anti-CMV au moment de la transplantation avaient reçu des transfusions et 73,3 % des séronégatifs étaient des polytransfusés. Cependant de nombreux auteurs soulignent la relation existant entre les deux. ANDERSEN et SPENCER (ANDERSEN, 1969) ont trouvé 91 % de sujets infectés parmi leurs 36 malades greffés et transfusés.

Les séroconversions ou infections patentes après transfusion de sang conservé sont interprétées comme une réactivation et non comme une primo-infection ou une réinfection exogène.

Transmis par le greffon, par les transfusions, le CMV est également transmis par contact direct, soit par voie orale, soit par le personnel. Dans notre série nous avons noté la survenue d'une infection à CMV chez des patients hospitalisés durant la même période : 2 patients greffés respectivement le 15.3 et le 16.3.76 ; 2 autres le 17.4 et 21.4 et 3 greffés les 4.7, 17.7 et 17.7.

3) Quel est le rôle de la thérapeutique dans la survenue de l'infection à cytomegalovirus ?

Le rejet constitue la manifestation clinique la plus fréquente de l'infection à CMV (BRIGGS, 1972 ; DAVID, 1972) et précède le plus souvent l'augmentation du taux des anticorps (SIMMONS, 1973, LOPEZ, 1974).

Dans notre série presque tous les patients ont présenté des signes cliniques avant l'augmentation du taux des Ac. Seuls 2 patients ont présenté simultanément des signes cliniques et une augmentation du taux des anticorps.

Le rejet est-il plus fréquent dans les primo-infections ou dans les réactivations ?

Dans notre série le nombre moyen par malade de rejets dans les primo-infections est de 1,4, il atteint 1,8 dans les réactivations.

Chez les patients séronégatifs ou séro-stables, ce chiffre atteint seulement 0,4. La fréquence des rejets est donc plus faible.

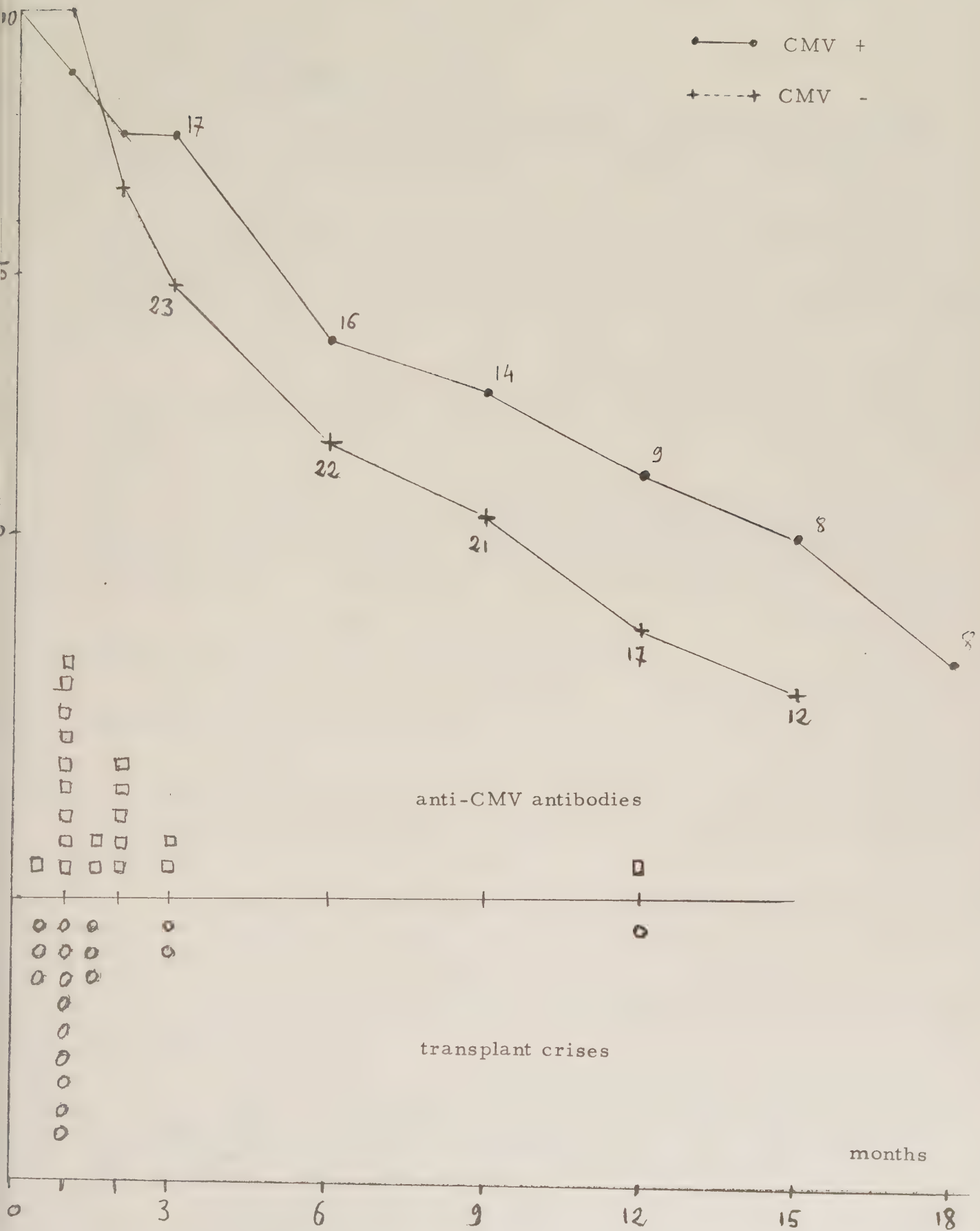
4) Pronostic.

Un de nos patients a présenté une infection à CMV mortelle, le diagnostic ayant été fait à l'autopsie (fig. n° 4).

Pour RIFKIND, ANDERSEN, SIMMONS, le CMV ne serait pas en lui-même la cause de décès chez les transplantés. Chez LAGRANGE, l'infection n'a jamais constitué un élément péjoratif.

Dans de nombreux cas, l'infection à CMV est diagnostiquée en l'absence même de toute manifestation clinique, le diagnostic étant fait par l'isolement du virus. Dans notre série les courbes actuarielles de survie du transplant ne montrent aucune différence entre les malades dont la sérologie est demeurée négative et ceux qui ont présenté les signes sérologiques d'une infection à CMV.

TRANSPLANT SURVIVAL



LE VIRUS DE L'HEPATITE

Dans notre série 8,6 % des greffés ont présenté dans les suites de la transplantation une hépatite virale avec positivation de l'Antigène Australia. La recherche de l'antigène avant la greffe s'était révélée négative.

La fréquence de cette infection atteint 26,5 % dans la série de TOUSSAINT (TOUSSAINT, 1976), 15,2 % dans celle d'ARONOFF (ARONOFF, 1973), 13,3 % dans celle de ZAZGORNİK (ZAZGORNİK, 1975), et 7,5 % pour LAGRANGE (LAGRANGE, 1973 b). Mais dans la série de ZAZGORNİK, l'étude a porté sur une période allant jusqu'à 18 mois après la greffe.

Tous ces patients, insuffisants rénaux chroniques, sont soumis avant la greffe à des séances d'hémodialyses dans des délais variables (de 0 à plus de 2 ans dans notre série, 20 % des patients étant dialysés pendant plus de 1 an).

La positivation de l'Antigène Australia est fréquente au cours des hémodialyses : pour ZAZGORNİK, 60 % des patients sont porteurs de l'Ag Au au moment de la greffe, ce taux atteint 52 % dans le groupe de TOUSSAINT et 13,7 % dans celui de CHATTERJEE (CHATTERJEE, 1974).

Dans une étude systématique portant sur 1 an (37 greffés) l'Ag Au s'est positivé dans 33 % des cas avant la greffe.

Une autre source de contamination est également représentée par les transfusions (LESKI, 1971).

Le diagnostic d'hépatite virale chez un transplanté est le plus souvent un diagnostic biologique (élévation des transaminases et positivation de l'antigène) les manifestations cliniques sont rares, l'hépatite étant le plus souvent anictérique (LESKI, 1971, ZAZGORNİK, 1975).

Chez ces patients, traités par les immunodépresseurs, l'Ag Au persiste longtemps après la greffe. Dans notre série 4, soit 20 %, ont eu une négativation de leur sérologie après la greffe.

LESKI dans sa série note la persistance de l'Ag Au pendant 9 mois, et TOUSSAINT de 1 mois à 4 ans 1/2, en moyenne 15 mois après la positivation de l'antigène.

Le dosage des transaminases permet une surveillance de la fonction hépatique. La normalisation du taux des transaminases est plus tardive chez les greffés (jusqu'à 3 ans), l'évolution vers la chronicité s'observant dans 20 % des cas chez ces patients.

L'évolution hépatique est donc plus prolongée chez le transplanté que chez le sujet normal.

Mais la présence de l'Ag Au n'aggrave pas le pronostic comparativement à celui des sujets HBs négatif (CHATTERJEE, 1974, SHONS, 1974, ZAZGORNİK, 1975). Pour TOUSSAINT, la durée fonctionnelle du greffon est même meilleure pour les sujets porteurs de l'antigène, celui-ci apparaissant comme un signe de tolérance du greffon ou de l'efficacité de l'immunosuppression (TOUSSAINT, 1976).

LES VERRUES

En tant que virus à DNA, le virus des verrues humaines prend place à côté du groupe des virus herpétiques.

Dans notre série cette fréquence est sous-estimée puisque nous avons retenu les 14 cas de verrues étudiées dans la thèse de Mme CENCIG (CENCIG, 1975) à partir de 50 patients sélectionnés, la fréquence étant alors estimée à 28 %.

SPENCER et ANDERSEN (SPENCER, 1970) ont noté l'apparition de verrues chez 42 % de leurs patients plus d'un an et même souvent 3 ans après la greffe. Cette fréquence est moindre dans la série de HAIM (HAIM, 1973) qui rapporte seulement la survenue de cette infection chez 5,7 % de ses patients. Cependant on peut considérer que les verrues surviennent avec une fréquence plus grande chez les transplantés rénaux.

Les sujets soumis à un traitement immunodépresseur, pour des raisons autres que la transplantation rénale, présentent également des verrues avec une fréquence plus grande que la population normale.

Cette fréquence élevée chez ces patients est due à un déficit de l'immunité à médiation cellulaire. En effet la thérapeutique immunodépressive, à laquelle sont soumis les transplantés, induit une dépression des lymphocytes T et l'immunité cellulaire, alors que la synthèse des immunoglobulines G est beaucoup moins altérée (TOURAINÉ, 1975).

35,5 % des patients ayant présenté des verrues avaient reçu au moins un traitement corticoïde à fortes doses pour crises de rejet. Ceci explique la survenue fréquente de récurrence, la régression spontanée étant exceptionnelle.

Chez les hémodialysés chroniques, la fréquence est moindre et estimée à 10 % (EUVRARD, 1975). Ceci suggère que la dépression de l'immunité cellulaire est plus faible chez les hémodialysés chroniques et insuffisante pour majorer la fréquence des infections virales. Des études faites

chez des sujets présentant un déficit acquis de l'immunité cellulaire confirment la fréquence élevée des verrues par rapport à une population témoin (MORISON, 1975).

Dans la maladie de Hodgkin et la leucémie lymphoïde chronique, qui font intervenir l'immunité à prédominance cellulaire, la fréquence des verrues est élevée, respectivement 25,7 % et 17,6 % des patients alors que dans la population témoin, elle est de 2,3 % (MORISON, 1974).

A l'opposé, cette fréquence est très faible chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique avec déficit de l'immunité humorale. Ces résultats sont donc en faveur du rôle du déficit de l'immunité cellulaire dans la survenue des verrues et celui des lymphocytes T dans les mécanismes de défense vis-à-vis de ces virus.

Des études in vivo et in vitro ont confirmé le rôle de l'immunité cellulaire ; les Ig G interviendraient peut-être dans l'immunité contre la réactivation.

LES INFECTIONS A VIRUS COXSACKIE B

Parmi les enterovirus, un virus occupe une place à part chez les transplantés : les coxsackies virus.

Nous avons vu la fréquence des infections virales chez les sujets immunodéprimés, notamment en transplantation rénale.

On a insisté plus particulièrement sur les virus du groupe herpes (CMV, HVH et HVZ), d'autres virus étant plus rarement mis en cause (MYEROWITZ, 1975) et l'on discute les relations entre l'infection virale et les crises de rejet (LOPEZ, 1974). Nous avons observé dans notre étude plusieurs cas d'infections à virus Coxsackie B, ce qui ne semble pas avoir été décrit dans ce contexte.

Le diagnostic de cette infection a été le plus souvent rétrospectif.

Nous avons mis en évidence 5 infections à virus Coxsackie, 4 par une montée importante et isolée des anticorps, une par l'isolement du virus dans la bouche chez une patiente.

Les manifestations cliniques sont variées : latence complète, fièvres prolongées avec arthralgies et myalgies, pneumopathie, diarrhée,

péricardite, hypoplasie médullaire. On retient la rareté des signes digestifs (DERY, 1974) et l'absence habituelle de signe méningé.

Ces infections à virus Cocksackie s'accompagnent de perturbations modérées (2 de nos patients) ou majeures de la fonction du transplant (3 patients). Chez certains malades, la crise conduit à augmenter le traitement immunosuppresseur, favorisant peut-être l'infection. Chez d'autres la diminution du traitement immunosuppresseur, décidée en présence d'une hypoplasie médullaire ou d'un tableau infectieux, favorise probablement la survenue d'une crise de rejet. D'autre part on sait que les virus Cocksackies B peuvent être mis en évidence dans les urines et l'appareil urinaire (BAYATPOUR, 1973 ; JENSEN, 1967 ; UTZ, 1958) et que l'infection virale peut s'accompagner de variations de la fonction rénale (UTZ, 1958) ou même de glomerulonéphrite aiguë (BAYATPOUR, 1973).

Des modifications de la fonction rénale ont été observées chez tous nos patients. La recherche du virus dans les urines a toujours été négative ; mais un prélèvement de bouche a permis l'isolement d'un virus Cocksackie B 4 chez une patiente qui a présenté par ailleurs une crise de rejet avec hyperthermie.

La survenue d'une infection à Cocksackie chez deux patientes greffées durant la même période et voisines l'une de l'autre doit faire discuter la notion de contagé et suggère la possibilité de "micro épidémies" hospitalières. Ceci plaide en faveur d'une contamination exogène plus que d'une réactivation virale (HURAUX, 1972).

En fait le diagnostic de "crise de rejet" en présence d'une infection à Cocksackie B chez un transplanté recouvre probablement des mécanismes lésionnels variés qui méritent d'être inventoriés à la faveur d'un examen systématique.

INFECTIONS VIRALES ET DEFICIT IMMUNITAIRE

Le terrain sur lequel surviennent les infections virales que nous étudions est particulier du fait de deux éléments :

- le traitement immunodépresseur qui induit un déficit immunitaire (BACH, 1973). Tous les transplantés sont soumis à une telle thérapeutique.
- l'insuffisance rénale chronique qui crée par elle-même un déficit d'une autre nature mais souvent très profond (REVILLARD, 1970 b).

Quelle est la relation entre le déficit immunitaire et l'infection virale ?

Le diagnostic biologique des infections virales repose sur deux éléments très différents :

- le premier est la mise en évidence du virus ou de l'antigène associé au virus,
- le deuxième étant la réponse immunitaire. En fait on étudie en routine la réponse humorale.

Le traitement immunodépresseur n'empêche pas la production des anticorps, mais on ne sait pas dans quelle mesure cette réponse des anticorps n'est pas retardée ou diminuée dans son amplitude par rapport à ce que donnerait la même charge antigénique chez un sujet non immunodéprimé.

Les relations immunosuppression-infections virales concernent essentiellement un groupe de virus à DNA, surtout les herpes-virus, alors que curieusement on a trouvé peu d'infections patentes avec des virus donnant une immunité forte, type rougeole, rubéole, de même que les polio et les myxovirus.

Pour les virus herpes et le virus des verrues, on a l'impression que dans un grand nombre de cas, il s'agit d'une réactivation d'un virus endogène, ce qui est un élément direct en faveur du rôle du système immunitaire dans le contrôle de la replication virale. Mais dans notre étude, la recherche de cette infection n'a pas été systématique ; la survenue et l'évolution de l'atteinte virale sont recherchées dans des circonstances précises, lors de lésions cutanées ou de signes cliniques non expliqués.

Ces patients sont immunodéprimés et soumis à des stimuli antigéniques importants d'une part par les allogreffes, le greffon bien que sélectionné sur le plan immunologique constitue un stimulus important ; d'autre part par les transfusions. Le sujet transplanté a souvent reçu avant la greffe des transfusions dont le nombre est difficile à préciser. La stimulation est donc considérable et constitue des agressions pour le receveur.

Cette stimulation du système immunitaire est peut-être un facteur de réactivation au même titre que l'immunodépression puisque expérimentalement les réactions de greffons contre hôte ou simplement le rejet des greffes peut réactiver une infection virale latente à cytomegalovirus essentiellement ou à virus oncogène. En effet les infections à CMV paraissent beaucoup plus fréquentes chez les sujets présentant des anticorps avant la greffe (MERIGAN, 1971). D'où l'importance de la réactivation de virus endogènes comme source d'infection.

Il existe une relation entre l'infection virale et la crise de rejet. Cette relation est évidente pour le CMV, la crise de rejet survient avant l'augmentation du taux des anticorps.

Dans notre étude, nous avons démontré cette relation pour d'autres virus, tel l'hépatite B et le coxsackie virus. Le zona et les verrues n'entraînent aucune modification de la fonction rénale. Peut-être cela tient-il au caractère local de ces infections ?

Si les transplantés sont exposés plus que tout autre sujet aux infections virales, la survenue de tumeurs semble également plus fréquente chez ces sujets immuno-déprimés (MATAS, 1975). Cette fréquence atteint 5,6 % pour PENN (PENN, 1974). Certaines localisations prédominent : peau et lèvre (40 %), col utérin (8 %). Les tumeurs du système lymphoïde sont très fréquentes (KERSEY, 1974) : réticulosarcomes, lymphosarcomes. Chez les transplantés la fréquence de survenue d'une tumeur maligne est de 5 à 6 %.

Plusieurs facteurs ont été évoqués comme favorisant l'apparition de ces tumeurs.

La thérapeutique immunodépressive jouerait un rôle incontestable (Mc KHAN, 1969 ; SIMMONS, 1970). Le transfert par le greffon a été discuté, mais chez les donneurs vivants la surveillance n'a pas permis de détecter de telle tumeur. La pré-existence chez le receveur de ces lésions avant même la greffe a été évoquée, mais retrouvée seulement chez 4 patients sur les 224 transplantés dans la série de PENN. Le traitement immunodépresseur entraînerait alors une évolution rapide. Les immunodépresseurs agiraient soit par action directe ou en potentialisant l'action de certaines substances dites carcinogènes (tabac, radiations, U. V.) ou par l'activation de virus oncogène (PENN, 1974 ; CORNELIUS, 1973 ; HIRSCH, 1973). On retient à ce titre l'association entre virus herpes hominis II et cancer du col utérin.

Le virus d'Epstein Barr non étudié pour des raisons techniques dans notre série, est, quant à lui, associé au lymphome de Burkitt et au cancer du rhinopharynx.

La fréquence élevée des tumeurs malignes lymphoïdes chez les sujets immunodéprimés peut être le reflet d'une stimulation antigénique, d'une infection à virus endogène ou exogène et/ou de la déficience des mécanismes de régulation de la production des anticorps et des lymphocytes.

PREVENTION DES INFECTIONS VIRALES

Chez les transplantés plus que chez tout autre sujet, la prévention doit être importante. Ces sujets sont en effet plus sensibles aux infections. Cet état étant dû à une déficience immunitaire.

Dans le cas de l'hépatite B, la séroprophylaxie est importante. Pour les autres virus, cette séroprophylaxie est beaucoup plus difficile dans la mesure où le diagnostic différentiel entre réactivation ou infection transmise est souvent difficile.

On peut cependant envisager un certain nombre de mesures d'hygiène au niveau des malades et du personnel, importante pour l'hépatite B et les coxsackies, peut-être pour les verrues et le cytomegalovirus. Dans notre étude nous avons mis en évidence la survenue d'infections à cytomegalovirus et à coxsackies virus chez des patients durant la même période, évoquant donc la transmission du virus ou la contamination directe.

On peut aussi poser la question d'une sélection des donneurs et des receveurs en fonction de leur titre d'anticorps anti-cytomegalovirus au moment du prélèvement ou avant la greffe pour le receveur.

PERSPECTIVES

Nous avons étudié la survenue des infections virales chez les transplantés. Leur rôle dans l'évolution du greffon est connu pour certains virus. Mais les conséquences réelles sur la fonction du transplant ne peuvent être appréciées que dans la mesure où l'on dispose d'un diagnostic précis.

La recherche des virus dans les différents liquides biologiques, et des sérologies systématiques, sont donc indispensables à un tel diagnostic. Associé aux mesures de prévention, de telles recherches devraient permettre une prolongation de la fonction du greffon chez un certain nombre de transplantés et la diminution du risque vital associé à certaines de ces affections virales.

CONCLUSIONS

Nous avons analysé 230 dossiers de malades transplantés du 1er octobre 1966 au 30 octobre 1975, et nous avons étudié les infections virales apparues chez ces patients après la greffe.

Une exception cependant a été faite pour le cytomegalovirus pour lequel notre étude a été poursuivie jusqu'au 30 août 1976 et nous avons distingué deux périodes d'étude de cette virose : dans la première période du 1er octobre 1966 au 1er septembre 1974, le diagnostic a été essentiellement clinique ; au cours de la deuxième période, du 1er septembre 1974 au 30 août 1976, le diagnostic a été sérologique, ce qui a permis une étude beaucoup plus significative dans le cas de cette infection dont la fréquence d'apparition est élevée.

Différents virus sont à l'origine d'infection ; le groupe des virus herpétiques occupe une place particulière, suivi du virus de l'hépatite et du virus coxsackie. Nous avons essayé d'apprécier la fréquence de ces infections, mais les circonstances de diagnostic, la recherche du virus ou l'étude du taux des anticorps n'étant pas systématique, expliquent la prudence nécessaire dans l'interprétation de tels chiffres.

Nous avons mis en évidence :

12 CMV (octobre 1966 au 1er septembre 1974) :	6,1 %
21 CMV (1er septembre 1974 au 30 août 1976) :	45,6 %
36 HERPES (HVH) :	15,6 %

14 VERRUES	:	6	%
20 HEPATITES B	:	8,6	%
18 ZONAS	:	7,8	%
5 COXSACKIES	:	2,17	%
1 RUBEOLE	:	0,4	%
1 ROUGEOLE	:	0,4	%
1 POLIO	:	0,4	%

et 4 infections diverses (1,7 %) parmi lesquelles 1 aplasie médullaire, 1 pneumopathie virale, 1 infection à Hemophilus Influenza B, 1 enterovirus. La plupart de nos patients étaient soumis à un traitement immunodépresseur associant corticoïdes, azathioprine et GAL, selon la tolérance individuelle. Les crises de rejet entraînaient une augmentation de la corticothérapie, associée ou non à une irradiation locale du greffon. Ces infections surviennent donc sur un terrain particulier, chez des sujets immunodéprimés. Les associations virales sont par ailleurs fréquentes.

Plusieurs facteurs ont été évoqués en tant que facteurs favorisant : le greffon, les transfusions ou la contamination exogène.

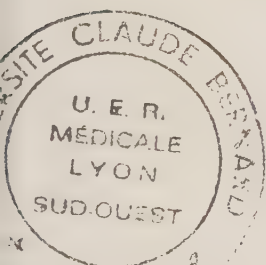
Les conséquences sur la fonction du transplant sont variables selon le virus en cause. Les infections par herpes, CMV et coxsackies sont souvent associées à une crise de rejet. D'autres virus, celui des verrues et du zona, n'entraînent aucune modification fonctionnelle.

De même nous noterons le rôle joué par les virus dans la survenue de tumeurs chez les transplantés.

DR. HEGGER

Le Président de la Thèse
(Nom et signature)

Vu, le Directeur de l'U.E.R. Sud-Ouest
de Médecine LYON SUD-OUEST.



Pr J.-M. ROBERT

Vu et Permis d'Imprimer

Lyon, le

10 DEC. 1976

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ANDERSEN H.K. and SPENCER E.S., 1969
Cytomegalovirus infection among renal allograft recipients.
Acta med. Scand., 186, 7.
- 2 - ANURAS S., SUMMERS R., 1976
Fulminans Herpes Simplex hepatitis in an adult : report of a case in renal transplant recipient.
Gastroenterology U.S.A., 70, 425.
- 3 - ARMSTRONG D., BALAKRISHMAN S.L., STEGER L., YU B., STENZEL K., 1971
Cytomegalovirus infections with viremia following renal transplantation.
Arch. Intern. Med., 127, 111.
- 4 - ARONOFF A., GAULT M.H., SHAO-NAN HUANG, LAL S., KWANG-TZEN WU, MOINUDDIN M.D., SPENCEL, MAC LEAN L.D., 1973
Hepatitis with Australia antigenemia following renal transplantation.
Canad. Med. Ass. J., 108, 1.
- 5 - ARORA K.K., RAJANATHIAN K., RAFF M.J., MARTIN D.G., 1974
Cutaneous herpes virus hominis (type 2) infection after renal transplantation.
J. Amer. Med. Ass., 230, 1174.
- 6 - BACH J.F. et DESCAMPS B., 1973
Immunosuppresseurs et infections.
Cours Intern. Transpl., LYON, SIMEP Ed., 183.

- 7 - BARBANEL C., KREIS H., CROSNIER J., 1975
Utilisation au long cours des immunosuppresseurs chez les malades porteurs d'un rein transplanté.
Ann. Med. Int., 2, 69.
- 8 - BAYATPOUR M., ZBITNEW A., DEMPSTER G., MILLER K.R., 1973
Role of Coxsackie virus B 4 in the pathogenesis of acute glomerulonephritis.
Can. Med. A. Journal, 109, 873.
- 9 - BETTS R.F., FREEMAN R.B., DOUGLAS R.G., TALLEY T.E.,
RUNDELL B., 1975
Transmission of cytomegalovirus infection with renal allograft.
Kidney Intern., 8, 385.
- 10 - BOSSEN E.H., JOHNSTON W.W., 1975
Exfoliative cytopathologic studies in organ transplantation. IV. The cytologic diagnosis of herpesvirus in the urine or renal allograft recipients.
Acta cytol., 5, 415.
- 11 - BRIGGS J.D., TIMBURY M.C., PATTON A.M., BELL P.R., 1972
Viral infection and renal transplant rejection.
Br. Med. J.; 4 : 520.
- 12 - CALAMY G., 1974
Les infections à cytomegalovirus.
Concours Med., 6, 13-7.
- 13 - CALLANDER C.O., 1974
Complications of renal transplantation.
Dialys. and transplant., 3, 28.
- 14 - CENCIG M.C., 1975
Signes dermatologiques chez 50 transplantés rénaux.
Thèse LYON.
- 15 - CHATTERJEE S.N., PAYNE J.E., BISCHER M.D., REDEKER A.G.,
BERNE T.V., 1974
Successful renal transplantation in patients positive for hepatitis B antigen.
New Engl. J. Med., 291, 62.
- 16 - Colloque de Pathologie infectieuse, 1971
Les Infections à cytomegalovirus, 68 et 99.
- 17 - CORDELIER-DOMBES Ig., 1975
Immunologie fondamentale à l'usage des étudiants : thérapeutique immuno-dépressive.
Cronan et Roques (Lille) ed., 1, 235.

- 18 - CORNELIUS E.A., 1973
Viral etiology of immunologically induced lymphomas.
Transpl. Proc., 5, 957.
- 19 - DAUSSET J., RAPPAPORT F.T., COLOMBANI J., FEINGOLD N.,
LEGRAND L., REVIRON J., 1965
Rôle du système érythrocytaire A B O dans l'histocompatibilité humaine.
Press. Med., 73, 2237.
- 20 - DAVID D.S., MILLIAN S.J., WHITSELL J.C., SCHWARTZ G.H.,
RIGGIO R.R., STENZEL K.H., RUBIN A.L., 1972
Viral syndromes and renal homograft rejection.
Ann. Surg., 175 : 257.
- 21 - DERY P., MARKS M.I., SHAPER R., 1974
Clinical manifestations of Cocksackie viruses infections in children.
Am. J. Dis. Child, 128, 464.
- 22 - DORMONT J., 1975
Immunité de greffe.
Cah. Int. Med., XV, 69.
- 23 - DOAK P.B., DALTON N.T., MEREDITH J., MONTGOMERI J.L.,
NORTH J.D.K., 1969
Use of antilymphocyte globulin after cadaveric renal transplantation.
Brit. Med. J., 4, 522.
- 24 - ELLIS F.G., CAMERON J.S., OGG C.S., BEWICK M., PARSON S.,
BATCHELOR J.R., 1972
One hundred renal transplants. A clinical survey.
Guy's Hosp. Rep., 121, 5.
- 25 - EUVRARD S., 1975
Les signes dermatologiques chez 50 insuffisants rénaux chroniques traités par hémodialyse régulière.
Thèse LYON.
- 26 - FABIANI G., 1970
Les infections consécutives aux carences immunitaires provoquées.
Sem. Hop. Paris, 46, 1292.
- 27 - FRANKSSON C., LUNDGREN G., MAGNUSSEN G., RINGDEN O., 1976
Drainage of thoracic duct lymph in renal transplant patients.
Transplantation 21, 133.
- 28 - HAIM S., FRIEDMAN-BIRNBAUM R., SAND B.O., TUMA S., 1973
Skin complications in immunosuppressed patients : follow up of kidney recipients.
Br. J. Derm., 89, 169.

- 29 - HAMBURGER J., CROSNIER J., DORMONT J., BACH J.F., 1971
La transplantation rénale.
1 vol., Ed. Flammarion, Paris.
- 30 - HILL R.B., DAHRLING B.E., STARZL T.E. and RIFKIND D., 1967
Death after transplantation ; an analysis of sixty cases.
Amer. J. Med., 42, 327.
- 31 - HILL R.B., ROWLANDS D.T., RIFKIND D., 1964
Infections pulmonary diseases in patients receiving immuno-suppressive therapy for organ transplantation.
New Engl. J. Med., 172, 1020.
- 32 - HIRSCH M.S., ELLIS D.A., BLACK P.H., MONACO A.P., WOOD M.L., 1973
Leukemia virus activation during homograft rejection.
Science, 180, 500.
- 33 - HO M., SWANSIRI-KUL S., DOWLING J.N., YOUNGBLOOD L.A., ARMSTRONG J.A., 1975
The transplanted kidney as a source of cytomegalovirus infection.
New Engl. J. Med., 293, 1109.
- 34 - HURAUX J.M., BRICOUT F., IDATTE J.M., LEROUX-ROBERT C., REGNARD J., LAGRANGE P., KOURILSKY O., ACAR J., 1972
Renal transplantation and viral infections. I. A. Retrospective serological study of renal transplantation recipients.
Rev. Europ. Etud. Clin. Biol., XVII, 670.
- 35 - JEDDI M., GAUDIN O.G., 1971
Le virus cytomégalique : son rôle en pathologie humaine.
Concours Med., 93, 3965.
- 36 - JENSEN M.M., 1967
Viruses and kidney disease.
Am. J. Med., 43, 897.
- 37 - KERSEY J.H., 1974
The lymphoid system in immunodeficiency and malignancy.
Cours Int. Transpl. LYON, SIMEP Ed., 132.
- 38 - KORSAGER B., SPENCER E.S., MORDHORST C.H., ANDERSEN H.K. 1975
Herpesvirus hominis infections in renal transplant recipients.
Scand. J. Infect. Dis., 7 : 11.

- 39 - KUSS R., LEGRAIN M., GLUCKMAN J.C., GUEDON J., et POISSON J., 1971
Allotransplantation rénale chez l'homme.
Press. Med., 79, 1889.
- 40 - LABORATOIRES DIAMANT S.A.
L'Herpes. Histoire naturelle d'une maladie virale.
- 41 - (a) LAGRANGE P., ACAR J., BEDROSSIAN J., IDATTE J.M., 1973
Les états septicémiques dans les transplantations rénales.
Ann. Med. Int., 124, 95.
- 42 - (b) LAGRANGE P., ACAR J.F., IDATTE J.M., BEDROSSIAN J., BRISSET J.M., 1973
Infections au cours des transplantations rénales. Bilan de 3 années.
Path. Biol., 21, 981.
- 43 - LAGRANGE P., 1971
Problème infectieux des transplantations rénales.
Thèse PARIS.
- 44 - LEGRAIN M., LEBON P., THIBAUT Ph., KUSS R., 1973
Fréquence et nature des infections bactériennes et virales en transplantation ; étude des complications pulmonaires.
Cours Int. transpl. LYON, SIMEP ed., 149.
- 45 - LESKI M., KREIS H., DESCAMPS B., CROSNIER J., 1969
Les complications extra-rénales des transplantations de rein.
Actual. Nephrol. Hop. Necker, 270.
- 46 - LESKI M., GRIVAUX G., COUROUCE-PAUTY A.M., 1971
L'Antigène Australia dans une unité d'hémodialyse périodique et de transplantation rénale.
Press. Med., 79, 391.
- 47 - LOPEZ C., RICHARD P., SIMMONS R.L., MAUER S.M., NAJARIAN J.S., 1974
Association of renal allograft rejection with virus infections.
Amer. J. Med., 56, 280.
- 48 - MAMMETTE A., 1970
Virologie à l'usage des étudiants.
Cronan et Roques (Lille) ed.
- 49 - MAC KHAN C.F., 1969
Primary malignancy in patients undergoing immunosuppressive treatment for renal transplantation.
Transpl., 8, 209.

- 50 - MATAS A.J., SIMMONS R.L., NAJARIAN J.S., 1975
Chronic Antigenic stimulation, herpesvirus infection and cancer in transplant recipients.
Lancet 7, 1277.
- 51 - MERIGAN T.C., STEVENS D.A., 1971
Viral infections in man associated with acquired immunological deficiency states.
Fed. Proceedings, 30, 1858.
- 52 - MORISON W.L., 1974
Survey of viral warts, herpes zoster and herpes simplex in patients with secondary immune deficiencies and neoplasms.
Br. J. Derm., 91, 18.
- 53 - MORISON W.L., 1975
Cell. Mediated immune responses in patients with warts.
Br. J. Derm., 93, 533.
- 54 - MYEROWITZ R.L., STALDER H., OXMAN M.N., LEVIN M.J.,
MOORE M., LEITH J.D., GANTZ N.M., PELLEGRINI J., 1975
Fatal disseminated adenovirus infection in a renal transplant recipient.
Amer. J. Med., 59, 591.
- 55 - NAKAMOTO S., STRAFFON R.A., KOLFF, 1967.
Three year's clinical experience with cadaver kidney transplantation.
Transplantation, 5, 854.
- 56 - PARK R.K., GOLTZ R.W., CAREY T.B., 1967
Unusual cutaneous infections associated with immunosuppressive therapy.
Arch. Derm., 95, 345.
- 57 - PENN I., 1974
Cancer in organ transplant recipients.
Cours Int. transpl. LYON, SIMEP Ed.
- 58 - PIEN F.D., SMITH T.F., ANDERSON C.F., WEDEL M.L. and
TASWELL H.F., 1973
Herpesviruses in renal transplant recipients.
Transplantation, 16, 489.
- 59 - (a) REVILLARD J.P., TRAEGER J., 1970
Déficit de l'immunité cellulaire consécutif aux infections de SAL chez
l'homme.
Lyon Médical, 224, 265.
- 60 - (b) REVILLARD J.P., TOURAINE J.L., BROCHIER J., MANEL A.M.,
FRIES D., TRAEGER J., 1970
L'Immunité cellulaire chez l'urémique.
Actual. Nephrol. Hop. Necker.

- 61 - REVILLARD J.P., BROCHIER J., 1971
Selective deficiency of cell-mediated immunity in humans treated with antilymphocytes globulins.
Transplant. Proc., 3, 725.
- 62 - REVILLARD J.P., 1972
Limites actuelles et espoirs des transplantations d'organes.
Immunologie et Immunopathologie pratiques.
Euthérapie ed., 227.
- 63 - RIFKIND D., MARCHIORO T.L., WADDELL W.R., STARZL T.E., 1964
Infections diseases associated with renal transplantation.
J. Amer. Med. Ass., 189, 397.
- 64 - RIFKIND D., 1965
Cytomegalovirus infection after renal transplantation.
Arch. Int. Med., 166, 554.
- 65 - RIFKIND D., 1966
The activation of varicella zoster virus infections by immunosuppressive therapy.
J. Lab. and clin. Med., 68, 463.
- 66 - RIFLE G., REVILLARD J.P., BLANC-BRUNAT N., DUBERNARD J.M., TRAEGER J., 1973
Les crises tardives en transplantation rénale.
Cours Int. Transplant. LYON, SIMEP ed., 267.
- 67 - RUFFAULT A., FAUCONNIER B., CARTIER F., LAUNOIS B., 1975
Evolution des anticorps antiherpétiques chez 18 malades soumis aux immunodépresseurs après transplantation rénale.
Path. Biol., 23, 371.
- 68 - SCHMIDT P., ZAZGORNİK J., KOPSA H., 1975
Infektionsprobleme nach Nierentransplantation.
Wien. Klin. Wschr., 87, 367.
- 69 - SHONS A.R., SIMMONS R.L., KJELLSTRAND C.M., BUSSELMEIER T.J., NAJARIAN J.S., 1974
Renal transplantation in patients with Australia Antigenemia.
Amer. J. Surg., 128, 699.
- 70 - SIMMONS R.L., TALLENT M.B., KJELLSTRAND C.M., NAJARIAN J.S., 1970
Prevention of death after renal transplantation.
Amer. J. Surg., 119, 553.

- 71 - SIMMONS R.L., LOPEZ C., MAUER S.M., NAJARIAN J.S., 1973
Viral infections and rejection crises in transplanted patients.
Cours Int. Transpl. LYON, SIMEP ed., 51.
- 72 - SMITH I.W., PEUTHERER J.F., MAC GALLUM F.O., 1967
The incidence of herpesvirus hominis antibody in the population.
J. Hyg., 65, 395.
- 73 - SPENCER E.S. and ANDERSEN H.K., 1970
Clinically evident, non terminal infections with herpesviruses and the
wart virus in immunosuppressed renal allograft recipients.
Br. J. Derm., 3, 251.
- 74 - STARZL T.E., BRETTSCHEIDER L., PENN I., SCHMIDT R.W.,
BELL P., KASHIWAGI N., TOWNSEND C.M., PUTMAN C.W., 1969
A trial with heterologous antilymphocyte globulin in man.
Transplant. Proc., 1, 448.
- 75 - STRAFFON R.A., KISER W.S., STEWART B.H., HEWITT C.B.,
GIFFORD R.W., and NAKAMOTO S., 1968
Four years' clinical experience with 138 kidney transplants.
J. Urol., 99, 479.
- 76 - TOURAINE J.L., 1972
Transplantation rénale et globulines antilymphocytaires.
Thèse LYON.
- 77 - TOURAINE J.L., LOPEZ C., CLAUDY A., CENCIG M.C.,
THIVOLET J., 1975
Wart virus infections in primary and secondary immunodeficiencies.
Biomedical Aspects of Human wart virus infection, 247.
- 78 - TOUSSAINT C., THIRY L., KINNAERT P., CLINET G.,
WEREERSTRAETEN P., VAN GEERTRUYDEN J., 1976
Prognostic significance of hepatitis B antigenemia in kidney transplantation.
Nephron, 17, 335.
- 79 - TRAEGER J., PERRIN J., SAUBIERE E., FRIES D., CARRAZ M.,
ARCHIMBAUD J.P., BROCHIER J., BERNHARDT J.P., VEYSSERE C.,
PREVOT J., TRAEGER-FOUILLET Y., BRYON P.A., MANUEL Y.,
1967
Sérum antilymphocyte et transplantation rénale humaine.
Med. Hyg., 25, 754.

- 80 - TRAEGER J., PERRIN J., FRIES D., SAUBIER E., CARRAZ M., BONNET P., ARCHIMBAUD J.P., BERNHARDT J.P., BROCHIER J., BETUEL H., VEYSSEYRE C., BRYON P.A., PREVOT J., JOUVENCEAUX A., BANSILLON V., ZECH P., ROLLET A., 1968
Utilisation chez l'homme d'une globuline antilymphocytaire : résultats cliniques en transplantation rénale.
LYON Médical, 219, 307.
- 81 - TRAEGER J., CARRAZ M., FRIES D., PERRIN J., SAUBIER E., BERNHARDT J.P., REVILLARD J.P., BONNET P., ARCHIMBAUD J.P., BROCHIER J., 1969
Studies of antilymphocyte globulins made from thoracic duct lymphocytes.
Transplant Proc., 1, 455.
- 82 - TRAEGER J., TOURAINE J.L., FRIES D., BERTHOUX F., 1971
Evaluation of intravenous route for administration of antilymphocyte globulins in humans.
Transpl. Proc., 3, 749.
- 83 - UTZ J.P., SHELOKOV A.I., 1958
Coxsackie B virus infection : presence of virus in blood urine and cerebrospinal fluid.
J. Amer. Med. Ass., 168, 254.
- 84 - WILLIAMS G.M., WHITE H.J.O., HUME D.M., 1967
Factors influencing the long term functional success rate of human renal allografts.
Transplantation, 5, 837.
- 85 - ZAZGORNIK J., SCHMIDT P., KOPSA H., DEUTSCH E., 1975
Liver function after renal transplantation.
Med. chir. digest., 4, 81.

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>LA TRANSPLANTATION</u>	3
<u>LE TRAITEMENT IMMUNODEPRESSEUR</u>	6
I - Les globulines anti-lymphocytaires (GAL)	6
II - L'azathioprine ou Imurel *	8
III - Les corticoïdes	8
IV - Les autres méthodes immunodépressives	9
<u>LES INFECTIONS VIRALES</u>	10
<u>Matériel d'étude</u>	10
<u>L'herpès</u>	13
I - Généralités	13
A - Introduction	13
B - Diagnostic	13
1) immunologique	13
2) clinique	13
II - Etude clinique	14
1) Fréquence	14
2) Localisations	14
3) Sérologie	14
4) Délai d'apparition	15
5) Relation rejet-infection	15
6) Influence de la thérapeutique immunodépressive dans l'apparition de cette infection	16
7) Associations	17
8) Retentissement rénal	17
9) Circonstances d'apparition	18
10) Signes cliniques	19
11) Evolution	20
12) Cas cliniques	20
<u>Le zona</u>	30
I - Généralités	30
II - Etude clinique	30
1) Fréquence	30

	<u>Pages</u>
2) Circonstances d'apparition	30
3) Localisations	30
4) Evolution	31
5) Traitement	31
6) Retentissement rénal	31
7) Associations	32
<u>Le virus cytomégalique</u>	36
I - Introduction	36
II - Matériel et méthodes	37
1) Les malades étudiés	37
2) Le traitement immunodépresseur de base	38
3) Les critères d'infection à CMV	38
III - Résultats	38
1) Fréquence	38
2) Signes cliniques et biologiques d'accompagnement	39
3) Manifestations rénales	43
4) Associations	44
5) Facteurs étiologiques	44
6) Observations cliniques	47
<u>Les verrues</u>	67
<u>Les infections à myxovirus</u>	71
I - Rougeole	71
II - Rubéole	72
<u>Les entérovirus</u>	73
A - Infections à poliovirus	73
B - Infections à entérovirus	74
C - Infections à coxsackie virus	74
<u>Les hépatites virales</u>	77
1) Généralités	77
2) Condition de diagnostic	77
3) Manifestations cliniques	78
4) Circonstances d'apparition	78
5) Associations	79
6) Evolution	79
7) Cas cliniques	79
<u>DISCUSSION</u>	84
<u>Les herpes virus</u>	85
I - L'herpes simplex (HSV)	85
II - Le zona (HZV)	87
III - Le cytomegalovirus (CMV)	87
<u>Le virus de l'hépatite</u>	91

	<u>Pages</u>
<u>Les verrues</u>	92
<u>Les infections à virus coxsackie B</u>	93
<u>INFECTIONS VIRALES ET DEFICIT IMMUNITAIRE</u>	95
<u>PREVENTION DES INFECTIONS VIRALES</u>	98
<u>PERSPECTIVES</u>	99
<u>CONCLUSIONS</u>	100
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	102
<u>TABLE DES MATIERES</u>	111

TABLEAUX

pages

TABLEAU I : Les infections virales	12
TABLEAU II : Les infections à virus Herpes (HSV)	25
TABLEAU III : Le zona	33
TABLEAU IV (a) : Les infections à CMV - première série	61
(b) : Les infections à CMV - deuxième série	64
TABLEAU V : Les verrues	68
TABLEAU VI : Les hépatites	81

ABREVIATIONS

CD	: coma dépassé
DV	: donneur volontaire
EER	: épuration extra-rénale
GAL	: globulines antilymphocytaires
système HLA	: système principal d'histocompatibilité chez l'homme
HSR	: hypersensibilité de type retardé
IM	: intramusculaire
IV	: intraveineux
SAL	: sérum antilymphocytaire

